



**Joana Filipa
Gonçalves Pinto**

**Estudos sobre a aplicação do aquecimento óhmico
à síntese orgânica**



**Joana Filipa
Gonçalves Pinto**

**Estudos sobre a aplicação do aquecimento óhmico à
síntese orgânica**

Tese apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção de grau de Doutor em Química, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Artur Manuel Soares da Silva, Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro e da Doutora Vera Lúcia Marques da Silva, Investigadora de Pós-Doutoramento do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

Apoio financeiro no âmbito do POCH - Programa Operacional Capital Humano, participado por FCT/MEC e Fundo Social Europeu no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio.



o júri

presidente

Prof. Doutor Domingos Moreira Cardoso

Professor Catedrático do Departamento de Matemática da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Carlos Alberto Mateus Afonso

Professor Catedrático da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva (orientador)

Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Luís Manuel das Neves Belchior Faia dos Santos

Professor Associado da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto

Prof. Doutora Maria Luísa Cardoso do Vale

Professora Auxiliar da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto

Prof. Doutora Diana Cláudia Gouveia Alves Pinto

Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

agradecimentos

Ao Professor Doutor Artur Silva, orientador deste trabalho, o meu agradecimento pelos ensinamentos que me transmitiu, dispensando-me uma disponibilidade e compreensão constante ao longo de todo o desenvolvimento deste trabalho.

À Doutora Vera Lúcia Marques da Silva, co-orientadora deste trabalho, o meu sincero agradecimento pela constante disponibilidade, pelo interesse, pela transmissão de conhecimentos e motivação concedidos durante a realização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Luís Manuel das Neves Belchior Faia dos Santos pela colaboração constante, preciosa e imprescindível em todo este projeto, um sincero agradecimento.

À Doutora Ana Margarida Silva e ao Doutor Roger Enes, pela colaboração neste projeto.

Ao Dr. Hilário Tavares e Dra. Cristina Barros agradeço pelo contributo prestado na obtenção de espectros de RMN e de massa, respetivamente.

Ao Sr. António Morais e ao Sr. Ivo Mateus pelo contributo prestado na construção de componentes do reator.

À Universidade de Aveiro, ao Departamento de Química, à Unidade de Investigação QOPNA e a todos os seus funcionários pela disponibilização dos meios necessários à execução deste trabalho.

À Fundação para a Ciência e Tecnologia, pela concessão de uma Bolsa de Doutoramento (SFRH / BD / 77807 / 2011) que permitiu a realização deste trabalho e ao FSE pelo apoio financeiro no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio.

Aos colegas de laboratório e de grupo de investigação pelo acolhimento, partilha de conhecimentos e a simpatia concedida ao longo deste período de convivência.

Aos meus amigos.
À minha família.

Aos meus pais e à minha irmã.
Ao Francisco.

palavras-chave

Aquecimento ôhmico, micro-ondas, reações em meio aquoso, reator ôhmico, síntese orgânica, compostos heterocíclicos de nitrogénio e oxigénio.

Resumo

O objetivo geral deste trabalho é estudar as potencialidades do reator com aquecimento ôhmico (AO) e respetivo método de aquecimento, relativamente aos métodos de aquecimento clássico (AC) e com radiação micro-ondas (MO) em síntese orgânica.

Esta dissertação é constituída por sete capítulos. No primeiro capítulo apresenta-se o contexto deste trabalho, descrevem-se os métodos de aquecimento mais frequentemente usados em síntese orgânica, nomeadamente o AC e MO, e as vantagens do uso da água e suas propriedades como solvente em reações químicas.

No segundo capítulo apresenta-se a definição, o princípio de funcionamento e aplicações do AO. Em seguida descreve-se o reator ôhmico e os correspondentes sistemas periféricos com que foi desenvolvido para efetuar transformações químicas. Dado que não existia ainda nenhum reator de AO apropriado para síntese orgânica, o início deste trabalho envolveu o desenho, a construção e teste de um reator ôhmico para síntese orgânica à escala laboratorial. Apresentam-se os primeiros ensaios efetuados para testar o reator que envolveu o aquecimento de diferentes eletrólitos com diferentes concentrações, tendo sido registados os perfis de aquecimento das diferentes soluções. Estes ensaios permitiram compreender a relação entre temperatura, potência, concentração de sal e condutividade elétrica e definir parâmetros necessários ao bom funcionamento do reator de AO. Foram ainda efetuadas reações químicas já descritas na literatura, em meio aquoso, usando AC, MO e AO de modo a comparar os três métodos de aquecimento e concluir acerca da aplicabilidade do AO à síntese orgânica, suas principais vantagens e limitações.

Nos capítulos seguintes apresentam-se novas metodologias de síntese, mais sustentáveis, de diferentes compostos heterocíclicos, que foram

desenvolvidas usando o reator de AO. Assim, no terceiro capítulo são apresentadas reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio (reações de Suzuki-Miyaura e de Heck), em meio aquoso e em condições de transferência de fase, que originaram compostos do tipo quinolin-4(1*H*)-ona. São apresentados os resultados obtidos em AO e a comparação com os resultados em AC e MO, os estudos de recuperação do catalisador de paládio e a comparação com outras metodologias descritas na literatura para estas reações.

No quarto capítulo descrevem-se os resultados obtidos no estudo de reações multicomponente, reações de Hantzsch, com diferentes aldeídos, em meio aquoso e em polietilenoglicol (PEG). Foram ainda comparados os perfis de aquecimento dos diferentes solventes usados.

No quinto capítulo são apresentados os resultados obtidos no estudo de reações de ciclodesidratação de 5-*aril*-1-(2-hidroxifenil)pent-4-eno-1,3-dionas e de 3-*aril*-1-(2-hidroxifenil)propano-1,3-dionas em água, catalisadas por base, que foram efetuadas em AC, MO e AO, de modo a comparar os três métodos de aquecimento. Estas reações permitiram a obtenção de compostos do tipo 4*H*-cromen-4-ona.

A caracterização estrutural dos compostos sintetizados foi efetuada através de estudos de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), incluindo espectros de ¹H e de ¹³C e estudos 2D de correlação espectroscópica homonuclear e heteronuclear. Sempre que possível foram também efetuados espectros de massa e espectros de massa de alta resolução.

No sexto capítulo são apresentadas as conclusões gerais deste trabalho e perspectivas futuras, e por último, no sétimo capítulo são apresentados os métodos e procedimentos experimentais e os dados relativos à caracterização estrutural dos compostos sintetizados por RMN, EM e EMAR.

keywords

Ohmic heating, microwave heating, reactions in aqueous media, ohmic heating reactor, organic synthesis, nitrogen and oxygen heterocycles.

abstract

The aim of this work is to study the potentialities of the ohmic heating reactor and respective heating method in organic synthesis, in comparison with classical and microwave heating methods.

This dissertation consists of seven chapters. The first chapter presents the context of this work, the heating methods most frequently used in organic synthesis, namely the classical and microwave heating, and the advantages of the use of water and its properties as a solvent in chemical reactions.

The second chapter presents the definition, principle of operation and applications of the ohmic heating. It is also presented the ohmic heating reactor and peripheral systems that were developed to perform chemical transformations. In the beginning of this work there was no appropriate ohmic reactor for that purpose, as so this work involved the design, construction and testing of an ohmic heating reactor for organic synthesis on a laboratory scale. The first tests to evaluate the functioning of the reactor involved the heating of different electrolytes with different concentrations, and the results of monitoring of the heating profiles of different solutions are presented.

These tests allowed us to understand the relationship between temperature, power, salt concentration and electrical conductivity and to set operating parameters of the ohmic heating reactor. Chemical reactions described in the literature were made, in an aqueous medium using classical, microwave and ohmic heating to compare the three heating methods and to evaluate the applicability of ohmic heating in the organic synthesis, its main advantages and limitations.

The following chapters present new and more sustainable synthetic methodologies of different heterocyclic compounds, which were developed using the ohmic heating reactor. Thus, the third chapter presents palladium-catalyzed cross-coupling reactions (Suzuki-Miyaura and Heck reactions), in

aqueous medium, in phase transfer conditions, which led to the formation of quinolone-type compounds. The results obtained in ohmic heating were compared with those found in classical and microwave heating, and the studies concerning to the recovery of the palladium catalyst, as well as the comparison with other methods reported in the literature for these reactions are described along this chapter.

The fourth chapter describes the results obtained in the study of multicomponent reactions, more specifically the Hantzsch reaction, of different aldehydes, in aqueous medium and polyethylene glycol (PEG). The heating profiles of the different solvents used in the reactions were compared.

The fifth chapter presents the results obtained in the study of the base-catalyzed cyclodehydration reactions of 5-aryl-1-(2-hydroxyphenyl)pent-4-ene-1,3-diones and 3-aryl-1-(2-hydroxyphenyl)propane-1,3-diones in water which were performed using classical, microwave and ohmic heating for comparison of the three heating methods. These reactions allowed the synthesis of chromone-type compounds.

The structural characterization of the synthesized compounds was performed by nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR) including ^1H and ^{13}C NMR spectra and 2D homonuclear and heteronuclear correlations spectroscopic studies. Whenever possible the new compounds were also characterized by mass spectrometry (MS) and by high-resolution mass spectrometry (HRMS).

The sixth chapter presents the general conclusions of this work and future prospects, and finally the seventh chapter presents the methods and experimental procedures used and the structural characterization of the compounds synthesized by NMR, MS and HRMS.

Abreviaturas

AC	Aquecimento clássico
AO	Aquecimento óhmico
AR	Alta resolução
CTF	Catalisador de transferência de fase
δ	Desvio químico em relação ao tetrametilsilano (em ppm)
$\Delta\delta$	Diferença de desvios químicos (em ppm)
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo dupleto de dupletos
DHP	Di-hidropiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espetrometria de massa
EMAR	Espetrometria de massa de alta resolução
equiv	Equivalente molar
ESI	Ionização por electrospray (<i>Electrospray ionization</i>)
GDE	Grupos dadores de eletrões
GSE	Grupos sacadores de eletrões
h	Horas
HMBC	Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional em RMN (<i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i>)
HSQC	Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN (<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>)
HTST	Alta Temperatura em Tempo Curto (<i>High Temperature Short Time</i>)
IE	Impacto eletrónico
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada (<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>)
J	Constante de acoplamento (em Hz)
m	Multipeto
MAOS	Síntese orgânica assistida por micro-ondas (<i>Microwave Assisted Organic Synthesis</i>)

MCRs	Reações multicomponente (<i>Multicomponent reactions</i>)
MO	Aquecimento por micro-ondas
<i>m/z</i>	Relação massa/carga (espetrometria de massa)
NBS	<i>N</i> -bromossuccinimida
NOESY	Espetroscopia de efeito nuclear de Overhauser (<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>)
PdNPs	Nanopartículas de paládio (<i>Palladium nanoparticles</i>)
PEG	Polietilenoglicol
p.f.	Ponto de fusão
ppm	Partes por milhão
PS-TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4,4,0]decan-5-eno suportado em poliestireno
q	Quarteto
quint	Quinteto
R_f	Fator de retenção (<i>Retention factor</i>)
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMN de ¹³C	Espetroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ¹H	Espetroscopia de ressonância magnética nuclear de próton
s	Singuleto
t	Tripleto
TBAB	Brometo de tetrabutylamônio (<i>Tetrabutylammonium bromide</i>)
THF	Tetra-hidrofurano
TLC	Cromatografia em camada fina (<i>Thin layer chromatography</i>)
TMAOH	Hidróxido de tetrametilamônio (<i>Tetramethylammonium hydroxide</i>)
TMS	Tetrametilsilano
UHT	Ultra-Temperatura (<i>Ultra high temperature</i>)
UV-vis	Ultravioleta-visível
VIH	Vírus da imunodeficiência humana

Índice Geral

Agradecimentos.....	vii
Resumo.....	ix
Abstract.....	xi
Abreviaturas.....	xiii
Índice Geral.....	xv

Capítulo 1. Introdução Geral.....3

1.1. Contextualização do trabalho.....	3
1.2. Aquecimento com radiação micro-ondas	5
1.2.1. Aquecimento por micro-ondas em síntese química: fundamentos e comparação com o método de aquecimento clássico	6
1.3. Água como solvente em síntese orgânica.....	12
1.4. Objetivos gerais.....	23

Capítulo 2. Aquecimento Óhmico: Validação do Método-“Proof of Concept” 25

2.1. Aquecimento óhmico	27
2.1.1. Definição, princípio de funcionamento e aplicações.....	27
2.1.2. Reator de aquecimento óhmico para síntese química.....	30
2.1.3. Teste de funcionamento do reator de aquecimento óhmico.....	35
2.1.4. Estudo de uma reação de Diels-Alder em soluções aquosas de sais inorgânicos: efeito da concentração, tipo de onda e frequência usadas no perfil de aquecimento e rendimento da reação	36
2.1.5. Comparação entre o aquecimento óhmico, aquecimento por micro-ondas e aquecimento clássico: “Proof of concept”	49

Capítulo 3. Reações de acoplamento	55
3.1. Objetivos.....	57
3.2. Reações de acoplamento cruzado carbono-carbono: síntese de derivados de 3-arilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas pela reação de Suzuki-Miyaura	58
3.2.1. Atividade biológica e nomenclatura de quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	58
3.2.2. Métodos de síntese de arilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas mais comuns	60
3.2.3. Reação de Suzuki-Miyaura	62
3.2.4. Síntese de 3-arilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas através da reação de Suzuki-Miyaura: reagentes de partida e otimização de condições	68
3.2.5. Síntese de 3-arilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas através da reação de Suzuki-Miyaura: <i>Scope</i> e limitações dos substratos	76
3.2.6. Síntese de 3-arilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas através da reação de Suzuki-Miyaura: reutilização dos catalisadores	81
3.3. Caracterização estrutural das 3-arilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	84
3.4. Reações de acoplamento cruzado carbono-carbono: síntese de derivados de 3-estiril-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas através da reação de Heck	103
3.4.1. Atividade biológica e nomenclatura de 3-estiril-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	103
3.4.2. Métodos de síntese de 3-estiril-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas mais comuns	104
3.4.3. Reação de Mizoroki-Heck.....	106
3.4.4. Síntese de 3-estiril-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas através da reação de Heck: otimização de condições	114
3.4.5. Síntese de 3-estiril-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas através da reação de Heck: aplicabilidade da reação e limitações dos substratos	115
3.4.6. Síntese de 3-estiril-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas através da reação de Heck: comparação com outras metodologias	120

3.5.	Caracterização estrutural de (<i>E</i>)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas, de 3-(1- <i>arilvinil</i>)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas e do (<i>E</i>)-3-(1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)acrilato de butilo	123
------	--	-----

3.5.1.	Caracterização estrutural de (<i>E</i>)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	124
--------	---	-----

Capítulo 4. Reações multicomponente: Reação de Hantzsch

4.1.	Objetivos.....	149
4.2.	Reações multicomponente	150
4.2.1.	Reação de Hantzsch.....	152
4.3.	4-(1 <i>H</i> -imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas	155
4.3.1.	Importância biológica de 1,4-di-hidropiridinas.....	155
4.3.2.	Importância biológica dos imidazóis	157
4.3.3.	Importância biológica das 4-(1 <i>H</i> -imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas.....	158
4.4.	Estudo da reação de Hantzsch em aquecimento óhmico: estratégia de síntese	160
4.4.1.	Síntese de 1,4-di-hidropiridinas usando PEG como solvente	162
4.4.2.	Síntese de 4-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina usando PEG como solvente	168
4.5.	Nomenclatura e caracterização estrutural das 1,4-di-hidropiridinas sintetizadas	174
4.5.1.	Nomenclatura das 4-(1 <i>H</i> -imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas sintetizadas... ..	174
4.5.2.	Caracterização estrutural das 4-(1 <i>H</i> -imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas sintetizadas	174
4.5.3.	Nomenclatura e caracterização estrutural do 2,6-dimetil-4-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo	181
4.5.4.	Nomenclatura e caracterização estrutural do 5-(2-hidroxibenzoíl)-2-metilnicotinato de metilo.....	187

4.5.5.	Nomenclatura e caracterização estrutural do 5-imino-2-metil-1,10a-dihidro-5 <i>H</i> -cromen[2,3- <i>b</i>]piridina-3-carboxilato de metilo	192
--------	--	-----

Capítulo 5. Reações de ciclodesidratação de β -dicetonas em água 199

5.1.	Objetivos.....	201
5.2.	Reações de ciclodesidratação de β -dicetonas em (<i>E</i>)-2-estiril-4 <i>H</i> -cromen-4-onas e flavonas	201
5.2.1.	Atividade biológica e nomenclatura de (<i>E</i>)-2-estiril-4 <i>H</i> -cromen-4-onas e flavonas	201
5.2.2.	Métodos de síntese mais comuns	202
5.2.3.	Síntese de (<i>E</i>)-2-estiril-4 <i>H</i> -cromen-4-onas e flavonas neste trabalho ..	206
5.2.4.	Reação de ciclodesidratação de 5-aryl-1-(2-hidroxifenil)pent-4-eno-1,3-dionas e 3-aryl-1-(2-hidroxifenil)propan-1,3-dionas	207

Capítulo 6. Conclusões e Perspetivas futuras 217

Capítulo 7. Parte Experimental 225

7.1.	Reagentes, solventes, sílicas e equipamentos utilizados	227
7.2.	Teste de funcionamento do reator e “proof-of-concept”	230
7.2.1.	Reação de cicloadição de Diels-Alder do 9-(hidroximetil)antraceno com o fumarato de dietilo	230
7.2.2.	Reação de cicloadição de Diels-Alder do 9-(hidroximetil)antraceno com a <i>N</i> -metilmaleimida.....	230
7.2.3.	Reação de substituição nucleofílica do 2,4-dinitrofluorobenzeno com glicina	230
7.2.4.	Reação de <i>N</i> -alquilação da piperidina com o cloreto de benzilo	231
7.2.5.	Reação de acoplamento-cruzado de Suzuki-Miyaura da 1-(4-bromofenil)etanona com o ácido fenilborónico.....	231
7.3.	Reações de acoplamento-cruzado catalisadas por paládio em aquecimento óhmico: síntese de reagentes de partida e de 3-arylquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas e (<i>E</i>)-3-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	232

7.3.1.	Síntese da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona	232
7.3.2.	Síntese da 3-iodo-1-pentilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona	232
7.3.3.	Síntese de 3-aril-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas através da reação de Suzuki-Miyaura	233
7.3.4.	Síntese da 3-fenil-1-pentilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona através da reação de Suzuki-Miyaura	239
7.3.5.	Síntese de (<i>E</i>)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas através da reação de Heck	240
7.4.	Reações multicomponente de Hantzsch	247
7.4.1.	Reação multicomponente de Hantzsch com benzaldeídos em água.....	247
7.4.2.	Reação multicomponente de Hantzsch com 4-metilbenzaldeído em PEG	247
7.4.3.	Síntese de 4-(1 <i>H</i> -imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas pela reação multicomponente de Hantzsch em PEG-200.....	248
7.4.4.	Reação multicomponente de Hantzsch com a 3-formil-4 <i>H</i> -cromen-4-ona	250
7.5.	Síntese de (<i>E</i>)-2-estiril-4 <i>H</i> -cromen-4-onas e flavonas por ciclodesidratação de β -dicetonas catalisada por base em água	252
7.5.1.	Reação de ciclodesidratação de β -dicetonas em condições de aquecimento clássico	252
7.5.2.	Reação de ciclodesidratação de β -dicetonas em micro-ondas em vaso aberto	253
7.5.3.	Reação de ciclodesidratação de β -dicetonas em micro-ondas em vaso fechado	253
7.5.4.	Reação de ciclodesidratação de β -dicetonas em aquecimento óhmico.	254
Capítulo 8. Bibliografia		257

1. Introdução Geral

1.1. Contextualização do trabalho

Em muitas transformações químicas o consumo de energia para o seu aquecimento e arrefecimento constitui um efeito adverso muito importante, tanto do ponto de vista económico como ambiental. Para superar este problema, é altamente desejável desenvolver processos de aquecimento eficientes que utilizam energia de uma forma mais rentável. Um dos desafios mais importantes da química de síntese na atualidade, tanto na academia como na indústria, é o desenvolvimento de métodos de síntese mais eficientes do ponto de vista energético e mais benignos do ponto de vista ambiental. Neste contexto, a utilização de radiação micro-ondas para aquecer as reações químicas tornou-se muito popular, uma vez que permite um aquecimento mais rápido, que conduz, em muitos casos, a tempos de reação mais curtos e melhores rendimentos na obtenção dos produtos desejados.^[1] No entanto, alguns autores referem que existem algumas limitações importantes ainda sem solução, nomeadamente: (i) a existência de possíveis “efeitos não térmicos” da radiação de micro-ondas;^[2] (ii) a baixa eficiência do magnetron na conversão de energia elétrica em energia de micro-ondas (50-60%);^[3] (iii) o “scale-up” até à escala industrial;^[3b] e (iv) o uso de solventes que absorvem pouco a radiação de micro-ondas.^[1a, 1b] Por outro lado, a “Química Verde” obteve o *status* de importante disciplina científica ao tentar resolver os problemas ambientais causados pelas indústrias químicas e farmacêuticas, relacionadas com o uso e produção de produtos químicos tóxicos e o elevado consumo de energia.^[4] A sustentabilidade dos processos químicos exige também a criação de novas rotas sintéticas mais limpas, recorrendo, por exemplo, ao uso de solventes ou reagentes menos tóxicos. Na realidade, um dos desafios da indústria química corrente é a redução do uso de solventes orgânicos tóxicos.^[5] Neste contexto, as reações químicas em meio aquoso despertaram grande interesse, devido aos benefícios da água como solvente, que também vão ser discutidos ao longo deste capítulo.

Nos últimos anos, a indústria alimentar tem mostrado um interesse renovado na tecnologia do aquecimento ôhmico através de novos equipamentos e processos que têm vindo a ser projetados e implementados desde o início dos anos 1990.^[6] No aquecimento ôhmico, a energia elétrica fornecida à célula de aquecimento é idealmente usada apenas para gerar calor, de acordo com a lei de Joule. O *design* experimental consiste normalmente em eletrodos que contatam diretamente com o material a aquecer, pelo que a eletricidade passa

através da substância utilizando uma variedade de combinações de tensão e corrente. Como tal, o material ou o meio comporta-se como uma resistência de um circuito elétrico e as reações eletroquímicas nas interfaces dos eletrodos são consideradas indesejáveis.^[7] Se uma corrente elétrica passa através de um meio condutor, o meio aquece devido ao movimento dos iões. Desta forma, ocorre a conversão direta de energia elétrica em calor, podendo ser assim explicado, de um modo muito simples, o princípio do aquecimento ôhmico. Esta tecnologia apresenta um vasto número de aplicações reais e potenciais, incluindo o seu uso em processos de branqueamento, evaporação, desidratação, fermentação, extracção,^[8] esterilização, pasteurização e no aquecimento de alimentos.^[9] Contudo, a maioria destas aplicações estão à espera de exploração comercial.^[10]

O objetivo do trabalho apresentado nesta dissertação é explorar outras aplicações e potenciais benefícios do aquecimento ôhmico, nomeadamente a sua aplicação como um processo de aquecimento para síntese orgânica, especialmente para aquecer reações em meio aquoso podendo este processo constituir uma alternativa ao aquecimento clássico (banho de óleo) e ao aquecimento com radiação micro-ondas.

Como foi referido anteriormente, a água apresenta muitos benefícios como solvente, uma vez que é um líquido não-tóxico e está disponível a um custo relativamente baixo, mas também é não-inflamável e benigna do ponto de vista ambiental.^[1c, 2b] A água é um excelente dissipador de calor devido à sua grande capacidade térmica, o que torna os processos exotérmicos mais seguros e mais seletivos, especialmente quando realizados em grande escala. As reações que envolvem substratos insolúveis em água levam, geralmente, à formação de produtos insolúveis em água, tornando o seu isolamento mais limpo, através de uma simples filtração (ou por separação de fases, no caso de líquidos). A crescente procura de transformações químicas em meio aquoso é também baseada na lista cada vez maior de reações efetuadas nestas condições, que não só provaram ser mais rápidas, como também mais seletivas (tanto quimio-, regio como enantiosseletivas).^[1c, 11]

Para se ter uma ideia da aplicabilidade e viabilidade do aquecimento ôhmico (AO) em síntese orgânica, foi necessário, em primeiro lugar, desenhar, construir e testar um protótipo de um reator com aquecimento ôhmico adequado à síntese química, uma vez que não existia um aparelho, para essa finalidade, comercialmente disponível. Com este protótipo, foram realizadas as primeiras experiências utilizando diferentes eletrólitos em diferentes concentrações, a fim de estudar o perfil de aquecimento de diferentes soluções. Depois,

selecionaram-se algumas reações orgânicas típicas e estas foram efetuadas usando o aquecimento ôhmico (AO) e também o aquecimento clássico (AC) e com radiação micro-ondas (MO), para comparar os resultados obtidos usando estes três processos diferentes. Felizmente, estes resultados preliminares foram bastante bons, o que sugere que o aquecimento ôhmico pode ser um processo muito promissor em síntese orgânica. Ao longo deste trabalho, serão descritas outras transformações químicas, diferentes tipos de reações com mecanismos diferentes, efetuadas usando aquecimento ôhmico, a fim de avaliar a aplicabilidade e eficiência deste processo de aquecimento em síntese orgânica.

1.2. Aquecimento com radiação micro-ondas

Uma vez que se fará a comparação dos resultados obtidos em AO com os resultados obtidos usando o AC e o MO é importante descrever também estes tipos de aquecimento, nomeadamente as suas vantagens e limitações.

Em 1855, quando Robert Bunsen inventou o queimador, as reações começaram a receber energia a partir desta fonte de calor. Ao longo do tempo, com as consequentes implicações de segurança, o bico de Bunsen foi substituído por outros métodos de aquecimento, tais como banho de óleo (placa quente) e a manta de aquecimento, conhecidos como métodos clássicos de aquecimento, ou até mesmo o autoclave ou os ultra-sons como fontes de calor para uma reação química.

O efeito de aquecimento específico de um feixe de micro-ondas de alta potência foi descoberto acidentalmente em 1945, logo após os transmissores de radar de alta potência de micro-ondas terem sido desenvolvidos e amplamente divulgados pelos aliados da Segunda Guerra Mundial, utilizando a tecnologia britânica *magnetron*, que foi partilhada com a empresa Raytheon dos Estados Unidos, para assegurar instalações de produção do magnetron. Percy Spencer, um engenheiro americano autodidata de Howland, Maine, trabalhava na época com a Raytheon. Ele estava a trabalhar num conjunto de radar ativo quando reparou que um chocolate que tinha no bolso começou a derreter - o radar tinha derretido a barra de chocolate por ação da radiação micro-ondas.^[12] Desde esta descoberta, a tecnologia de micro-ondas foi sendo desenvolvida e aplicada em primeiro lugar em processos alimentares de cozedura de alimentos e apenas quatro décadas depois, em 1986,

Gedye e Giguere^[13] realizaram as primeiras experiências em síntese química assistida por micro-ondas. Nos últimos anos, o aquecimento de reações químicas usando energia de micro-ondas tem sido um tópico de interesse cada vez mais popular na comunidade científica. Esta técnica de aquecimento não clássica foi deixando de ser uma mera curiosidade laboratorial para se estabelecer como uma técnica que é utilizada tanto na academia como na indústria e a eficiência do aquecimento por micro-ondas na síntese química é apaixonadamente defendida por muitos autores.

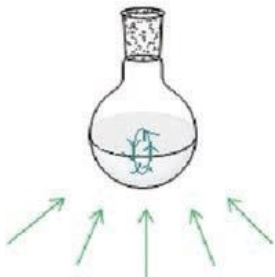

1.2.1. Aquecimento por micro-ondas em síntese química: fundamentos e comparação com o método de aquecimento clássico

Desde os primeiros relatos sobre as aplicações da radiação micro-ondas em síntese química, em 1986,^[13] milhares de artigos foram publicados na área de síntese orgânica assistida por micro-ondas (do inglês - MAOS). Embora a maioria das experiências pioneiras em MAOS tenham sido realizadas em fornos micro-ondas domésticos, por vezes modificados, a tendência a partir do final do século XX é a utilização de instrumentos específicos para síntese química, que só se tornaram disponíveis nessa altura. Assim, o número de publicações relacionadas com MAOS, aumentou drasticamente desde o final da década de 1990. O aquecimento por micro-ondas (MO) não só é capaz de reduzir os tempos de reação de horas para minutos, mas é também sabido que tem a capacidade de reduzir as reações secundárias, de aumentar a produtividade e melhorar a reprodutibilidade. Por isso, muitos grupos de investigação académica e industrial usam recorrentemente a MAOS como uma tecnologia de vanguarda para a rápida otimização de reações e para a síntese eficiente de novos compostos químicos.

O aquecimento por micro-ondas difere dos métodos de aquecimento clássicos (manta de aquecimento ou banho de óleo - AC) pelo uso da radiação de micro-ondas com uma frequência de 2,45 GHz, a qual é convertida em calor através de dois mecanismos principais: polarização dipolar e condução iónica (**Tabela 1**). Os iões ou dipolos que estão presentes numa reação, quando submetidos à radiação micro-ondas, vão alinhar-se de acordo com o campo elétrico aplicado. À medida que o campo elétrico aplicado oscila os iões ou os dipolos irão realinhar-se com a corrente elétrica alternada e, durante este processo, a energia é perdida sob a forma de calor devido às fricções moleculares e perdas dielétricas. A

quantidade de calor gerado por este processo está diretamente relacionada com a capacidade dos materiais para se alinharem com a frequência do campo aplicado. Se o íão ou dipolo não tem tempo para se realinhar ou se reorienta muito rapidamente com o campo aplicado, o aquecimento não ocorre. Assim, quando uma experiência está a ser planeada deve ter-se em conta as propriedades dielétricas do material que se pretende aquecer.^[14]

Tabela 1. Aquecimento clássico (AC) *versus* aquecimento por MO.

Aquecimento clássico	Aquecimento por radiação micro-ondas
	
A energia é transferida através das paredes do recipiente da reação e, em seguida dissipada na mistura de reação.	A radiação micro-ondas é absorvida diretamente pelas moléculas presentes na mistura de reação (as paredes do recipiente da reação são transparentes à radiação).

A capacidade de uma determinada substância para converter a energia eletromagnética em calor é determinada por $\tan \delta$, grandeza esta relacionada com a constante dielétrica (ϵ) do material. Uma substância com elevada constante dielétrica irá absorver a radiação com alta eficiência e, por conseguinte, aquecer mais rapidamente. Geralmente, solventes mais polares, tais como álcoois, ácidos, DMF e DMSO, possuem elevadas constantes dielétricas pelo que são considerados bons solventes para usar no aquecimento com radiação micro-ondas, enquanto solventes não polares, tais como hexano e tolueno, têm constantes dielétricas muito baixas e, portanto, são considerados transparentes a este tipo de radiação (**Tabela 2**).

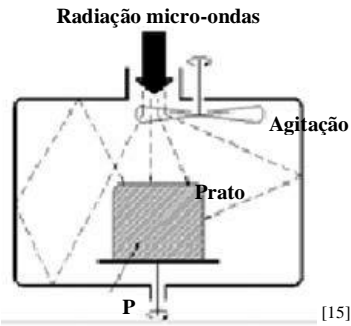
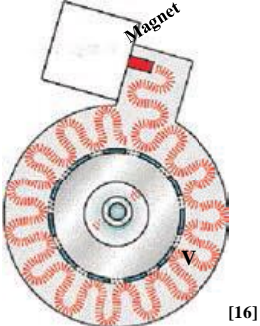
Tabela 2. Valores de $\tan \delta$ de alguns solventes usados em síntese.

Solvente	$\tan \delta$	Solvente	$\tan \delta$
etilenoglicol	1,350	DMF	0,161
etanol	0,941	1,2-dicloroetano	0,127
DMSO	0,825	água	0,123
propan-2-ol	0,799	clorobenzeno	0,101
ácido fórmico	0,722	clorofórmio	0,091
metanol	0,659	acetonitrilo	0,062
nitrobenzeno	0,589	acetato de etilo	0,059
butan-1-ol	0,571	acetona	0,054
butan-2-ol	0,447	tetra-hidrofurano	0,047
1,2-diclorobenzeno	0,280	diclorometano	0,042
1-metil-pirrolidin-2-ona	0,275	tolueno	0,040
ácido acético	0,174	hexano	0,020

Em relação ao *design* do forno, este pode ser de tipo multimodo ou monomodo. Em fornos multimodo, a radiação micro-ondas é refletida nas paredes da cavidade do forno e a existência de um suporte giratório permite que a distribuição do campo seja o mais homogênea possível. Em contrapartida, nos reatores monomodo a radiação eletromagnética é focada diretamente sobre um balastro montado a uma distância fixa da fonte de radiação (**Tabela 3**).

A principal diferença entre estes dois tipos de sistemas de reatores reside no facto de nas cavidades multimodo se poderem irradiar simultaneamente vários vasos de reação no suporte rotativo (síntese em paralelo), enquanto nos sistemas monomodo só se pode irradiar um vaso de reação de cada vez. Além disso, a potência disponível nos sistemas multimodo (geralmente 1000-1400 W) é superior à disponível nos sistemas monomodo (tipicamente 300-850 W). No entanto, em sistemas multimodo, uma vez que a radiação é distribuída na cavidade do forno, a potência efetiva fornecida à reação é menor do que a potência selecionada. Por outro lado, nos sistemas monomodo é esperado que a potência selecionada seja semelhante à potência efetiva fornecida à reação, uma vez que toda a radiação é focada no vaso de reação.

Tabela 3. Cavidade multimodo *versus* cavidade monomodo.

Cavidade Multimodo	Cavidade Monomodo
	
A radiação micro-ondas é refletida nas paredes da cavidade do forno.	A radiação micro-ondas é direcionada para o reator.
A energia é dispersa na cavidade.	Aquecimento mais uniforme.
Vários vasos podem ser irradiados simultaneamente.	Apenas um vaso pode ser irradiado de cada vez.

Além das características técnicas específicas de cada marca e de cada tipo de reator, deve ter-se em conta outras questões importantes ao efetuar uma síntese assistida por micro-ondas. Quando se trabalha em solução e em condições de vaso aberto, os solventes são aquecidos por absorção da radiação micro-ondas à pressão atmosférica, pelo que o ponto de ebulição do solvente restringe a temperatura da reação. Assim, para que se possam obter melhores rendimentos em vaso aberto, devem ser usados solventes com boa absorção de radiação MO e com elevado ponto de ebulição. No entanto, a utilização destes solventes (como por exemplo, DMF, NMP e etilenoglicol) apresenta desafios sérios durante o tratamento e a purificação do produto da reação. Para contornar essas limitações surgiram reatores de MO mais modernos, que permitem a monitorização da temperatura e da pressão para realizar reações em vaso fechado. Sob estas condições podem ser conseguidas temperaturas acima do ponto de ebulição do solvente que está a ser utilizado. Esta combinação de aquecimento rápido, utilizando radiação MO, com a tecnologia de vaso fechado tem sido responsável pelos bons resultados observados em síntese química assistida por micro-ondas.^[14]

1.2.1.1. Vantagens e limitações do aquecimento por micro-ondas

As vantagens desta tecnologia têm sido demonstradas em diversas áreas da química, desde o desenvolvimento de metodologias sintéticas até à aplicação em processos industriais.^[17]

De uma forma resumida as principais **vantagens** do aquecimento por MO são:^[14]

- as altas temperaturas de reação que podem ser alcançadas, através da combinação da radiação micro-ondas, com a utilização de vasos fechados;
- tempos de reação mais curtos e melhores rendimentos. As reações são mais "limpas", facilitando os processos de purificação;
- a possibilidade de usar solventes com baixo ponto de ebulição graças à tecnologia de vasos fechados sob pressão, permitindo obter temperaturas mais elevadas (acima do ponto de ebulição do solvente);
- combinação de radiação micro-ondas com catalisadores que absorvem fortemente a radiação;
- monitorização em tempo real das condições experimentais estabelecidas em particular da pressão e da temperatura tornando-as mais facilmente reproduzíveis;
- possibilidade de execução de síntese adaptada ou síntese paralela automática sequencial;
- possível combinação com outras técnicas, tais como a sonoquímica e a fotoquímica.

Como foi referido anteriormente, a utilização de radiação micro-ondas em síntese orgânica, em vez dos métodos convencionais de aquecimento, tornou-se muito comum e, adicionalmente, o aquecimento por MO tem sido apresentado como um processo eficiente em termos energéticos. Mas será este um processo de aquecimento realmente eficiente? A resposta a esta pergunta é difícil por duas razões: há poucos relatos sobre essa questão e só desde 2005 e, por outro lado, o cálculo do consumo de energia para uma reação aquecida usando radiação micro-ondas é complexo.^[3b, 18] Apesar das vantagens da MAOS, existem algumas limitações importantes deste método que continuam por resolver, que são as seguintes:

- a baixa eficiência do magnetrão, uma vez que apenas 50-60% da energia elétrica usada é transformada em energia micro-ondas. Alguns estudos mostram que, em caso de refluxo em vaso aberto, o aquecimento MO consome muito mais energia do que as técnicas convencionais de aquecimento;^[3a, 19]
- nem toda a radiação gerada é absorvida pela mistura de reação. Alguns estudos mostram que o consumo de energia pelo aquecimento MO depende da natureza do solvente, mais precisamente do seu momento dipolar, que afeta as características de absorção da radiação da mistura de reação, e do seu ponto de ebulição e da escala das operações - escala de laboratorial (5-200 mmol de reagente num volume de 4-300 mL);^[1a]
- o aquecimento por radiação micro-ondas pode não ser viável, por exemplo, se a reação necessita de um solvente não polar, cuja absorção de radiação é limitada. Este problema pode ser contornado utilizando reagentes, catalisadores, que são polares e proporcionam a absorção, ou usando um agente passivo fortemente absorvente [por exemplo, uma vareta de carboneto de silício (SiC), inserida no reator] para facilitar o aquecimento;^[1b]
- embora a energia necessária para aquecer um vaso de reação selado, num reator monomodo seja pequena, não se pode estabelecer uma comparação direta com o banho de óleo, no qual é possível aquecer volumes maiores ou múltiplos vasos simultaneamente. Quando comparado com mantas de aquecimento, onde a maior parte da energia elétrica é convertida em calor, o aquecimento por radiação micro-ondas é ineficaz. Este aquecimento também revela reações ineficazes quando aquecidas à pressão atmosférica, quando comparado com os resultados obtidos para as reações em vaso aberto aquecidas de forma convencional;
- o *scale-up* para a escala industrial é bastante problemático e difícil de alcançar, devido à profundidade de penetração da radiação micro-ondas no meio absorvente que é limitada e a questão da segurança também levanta problemas. Além disso, não é garantido o aquecimento homogêneo em grande escala - não é possível saber o valor exato da temperatura à qual se deve operar. Até agora, apenas foi conseguido o *scale-up* para a escala laboratorial, na ordem de alguns gramas a várias centenas de gramas, ou em reatores de fluxo contínuo e, mais recentemente, em reatores *batch*, para a escala de poucos quilogramas;^[20]

- por vezes, o *scale-up* de operações nas quais o uso de radiação micro-ondas foi bem sucedido em laboratório parece problemático para quantidades maiores (planta piloto ou industrial) e só pode ser alcançado pela replicação dos reatores;^[21]
- muitas aplicações industriais que são realizadas rotineiramente e em larga escala são efetuadas em reatores especialmente projetados, normalmente com guias de onda otimizados e muitas vezes em frequências alternativas (já que isso também afeta a eficiência da transferência de energia). Contudo, a adaptação de reatores a cada caso torna-os obviamente menos versáteis, mais limitados e com custos mais elevados;
- o controlo da temperatura depende fortemente do método de medição, assim como da posição do dispositivo de medição no reator. Isso torna difícil a comparação com as condições de reação convencionais e leva a especulações sobre a existência de “efeitos não térmicos” nas reações químicas assistidas por micro-ondas;^[22]
- a tecnologia envolvida na conceção dos aparelhos de micro-ondas faz com que o elevado custo de investimento seja mais uma desvantagem.

Resumindo, o aquecimento com radiação micro-ondas possui várias limitações e nem sempre possibilita um aumento da eficiência relativamente ao aquecimento convencional pelo que a eficiência energética deverá ser avaliada caso a caso.

1.3. Água como solvente em síntese orgânica

Neste subcapítulo serão apresentadas algumas propriedades da água, e as vantagens e limitações da sua utilização como solvente em reações de Química Orgânica. É apresentada uma pequena revisão bibliográfica sobre o que tem sido reportado em relação ao uso da água como solvente. Uma vez que o reator de aquecimento ôhmico foi desenvolvido para se efetuarem reações, essencialmente em água ou meio aquoso, como referido anteriormente, torna-se essencial perceber o comportamento deste solvente.

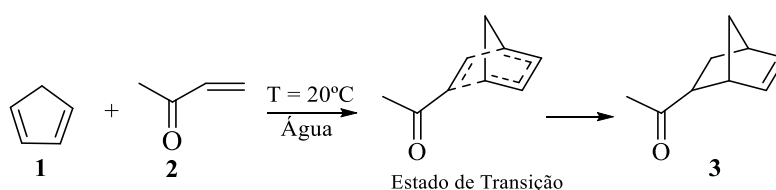
Os solventes têm sido amplamente utilizados para fornecer um meio líquido para as reações químicas, permitindo solubilizar os reagentes, regular a temperatura, moderar as reações exotérmicas, para a limpeza de equipamentos e roupas, isolar e purificar compostos por recristalização ou extração, gerar azeótropos para a separação de misturas e para ajudar à caracterização estrutural e/ou a análise de compostos químicos.^[11c, 23]

Um dos princípios fundamentais da química verde é a eliminação de solventes nos processos químicos ou a substituição de solventes perigosos ou tóxicos por solventes ambientalmente benignos.^[24] O desenvolvimento de processos alternativos sem recurso a solventes pode ser a melhor solução, especialmente quando qualquer um dos substratos, ou o produto é um líquido e pode ser usado como o solvente da reação. No entanto, se um solvente é fundamental para um determinado processo, deve-se selecionar solventes que não têm impacto ou têm um impacto limitado sobre a saúde e o meio ambiente.

Neste contexto, as transformações químicas em meio aquoso despertam grande interesse uma vez que a água é um solvente benigno, não tóxico, não inflamável e está disponível a um custo relativamente baixo. A água tem uma capacidade térmica elevada, tornando os processos exotérmicos mais seguros e mais seletivos, especialmente quando realizados em grande escala, e pode ser um bom solvente para reações iônicas porque pode facilmente solvatar aniões e catiões. A água pode atuar como solvente e como um ligando e é um bom dador σ . As fortes ligações de hidrogénio intermoleculares da água não permitem que reações com radicais ocorram facilmente e, portanto, pode ser um meio atrativo para reações radicalares. A estabilização das estruturas e a realização de reações através de ligações de hidrogénio são importantes propriedades da água como solvente.^[11c]

No final da década de 1980 e início da década de 1990, os trabalhos de Grieco, Breslow e Engberts, destacaram a forma como as propriedades únicas da água, tais como as fortes interações por ligações de hidrogénio e as interações hidrofóbicas, podem aumentar a velocidade e a seletividade de algumas transformações orgânicas realizadas abaixo do ponto de ebulição da água.^[25] Breslow e Rideout foram os primeiros a demonstrar a importância das propriedades da água como solvente nas reações de Diels-Alder. Estes autores explicaram que quando substâncias com regiões não polares são postas em contato com a água, estas espécies tendem a associar-se para diminuir a área interfacial entre o hidrocarboneto (parte apolar) e a água. Chamaram-lhe “efeito hidrofóbico” e é, por exemplo, o principal contribuinte para a ligação do substrato às enzimas. No entanto, estes “efeitos

hidrofóbicos” não foram reportados, naquela época, para qualquer reação química típica bimolecular de pequenas moléculas em solução aquosa, com exceção de casos em que longas cadeias de hidrocarbonetos estavam arbitrariamente presentes para promover a associação. Uma vez que na reação de Diels-Alder, o estado de transição envolve dois grupos não polares, espera-se que o uso da água como solvente possa aumentar a velocidade desta reação devido ao aumento das interações hidrofóbicas. Como exemplo apresenta-se a reação de Diels-Alder do ciclopentadieno **1** com a butenona **2** em água (**Esquema 1**). Neste solvente a constante de velocidade da reação é 700 vezes maior quando comparada com a constante de velocidade em 2,2,4-trimetilpentano (**Tabela 4**). A constante de velocidade em metanol é intermédia, mas mais próxima da do solvente orgânico.^[25c, 26]



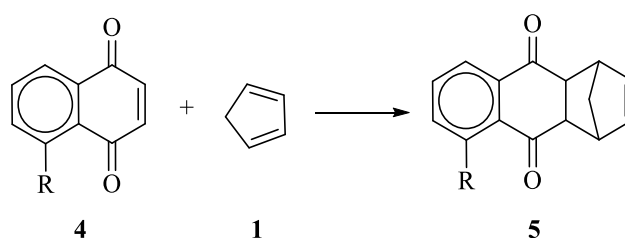
Esquema 1. Reação de Diels-Alder do ciclopentadieno (**1**) com a butenona (**2**) realizada por Breslow e Rideout.^[25c]

Tabela 4. Constantes de velocidade para a reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno (**1**) e a butenona (**2**) efetuada por Breslow e Rideout.^[25c]

Solvente	Componente adicional	$k_2 \times 10^5 \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$
H ₂ O	—	4400 ± 70
H ₂ O	LiCl (4,86 M)	10800
H ₂ O	C(NH ₂) ₃ ⁺ Cl ⁻ (4,86 M) (Cloreto de guanidínio)	4300
H ₂ O	β-ciclodextrina (10 mM)	10900
H ₂ O	α-ciclodextrina (10 mM)	2610

Otto e Engberts também estudaram as propriedades da água em reações de Diels-Alder com o intuito de fornecerem uma visão mais aprofundada dos fatores responsáveis pelo aumento da velocidade de reação neste solvente.^[25e] Em estudos anteriores estes autores concluíram que esse efeito se deve a uma combinação de interações hidrofóbicas forçadas e

ligações de hidrogénio. Curiosamente, mostraram que o complexo ativado promotor da reação era extraordinariamente adaptável ao solvente. Por conseguinte, parecia provável que o complexo ativado em água pudesse ter um caráter mais polar do que noutros solventes. A fim de verificar esta possibilidade, estudaram os efeitos dos substituintes na reação entre a naftoquinona (**4**) e o ciclopentadieno (**1**), em sete solventes diferentes (**Esquema 2**). Concluíram que o aumento da velocidade da reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno (**1**) e as 1,4-naftoquinonas (**4**) substituídas na posição 5 ou as metilvinil cetonas pode ser explicado em termos da desestabilização hidrofóbica do estado inicial, acompanhada por uma estabilização do complexo ativado pela ligação de hidrogénio para o grupo de ativação do dienófilo.^[25e]



a) R=NO₂, b) R=COCH₃, c) R=H, d) R=CH₃, e) R=OCH₃

Esquema 2. Reação de Diels-Alder de 1,4-naftoquinonas 5-substituídas (**4**) com o ciclopentadieno (**1**) realizada por Otto e Engberts.^[25e]

Tabela 5. Constantes de velocidade para a reação de Diels-Alder de **4a** e **4c** com o ciclopentadieno (**1**) em sete solventes diferentes a 25 °C.^[25e]

Solvente	$k_2 \times 10^5 \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$		$k_2(\mathbf{4a})/k_2(\mathbf{4c})$
	4a	4c	
Hexano	$2,12 \times 10^{-2}$	$1,08 \times 10^{-3}$	19,6
Acetonitrilo	$9,22 \times 10^{-2}$	$6,28 \times 10^{-3}$	14,7
Etanol	0,158	$1,48 \times 10^{-2}$	10,7
Propan-1-ol	0,225	$1,96 \times 10^{-2}$	11,5
TFE	3,52	0,438	8,04
HFP	13,1	1,69	7,75
Água	25,0	4,95	5,05

Estes dois autores, Otto e Engberts, também escreveram vários artigos de revisão sobre esta temática da reação de Diels-Alder em água concluindo sempre que a utilização de água como solvente para esta reação não é apenas uma alternativa “amiga do ambiente”, mas tem vantagens adicionais consideráveis, em virtude dos aumentos induzidos pela água na velocidade e seletividade da reação.^[25d] Existem possibilidades de melhoria adicionais da velocidade e mesmo em catálise enantiosseletiva, através da utilização de catalisadores de ácido de Lewis (quiral), em meio aquoso. Apesar destas vantagens da água, esta não é ainda o principal solvente escolhido para a reação de Diels-Alder. A baixa solubilidade de muitos reagentes e as dificuldades em conseguir uma eficiente interação entre o ácido de Lewis (catalisador) e o substrato são grandes obstáculos. O uso de micelas e baixas concentrações de co-solventes pode ser uma forma de contornar estes obstáculos, eventualmente, transformando esta reação num processo “limpo e mais verde”.^[25d]

Posteriormente, Katritzky e Siskin^[27] enfatizaram que as propriedades da água como solvente a altas temperaturas são semelhantes às de solventes orgânicos polares, à temperatura ambiente, o que favorece as reações iônicas *versus* reações térmicas por radicais livres em solução com compostos orgânicos. Nestas condições, a água pode ter uma ou mais funções, podendo atuar como catalisador, reagente ou solvente. Estes autores escreveram artigos de revisão sobre a reatividade de compostos orgânicos contendo oxigênio em água superaquecida. Explicaram que a água a altas temperaturas, sob pressão, proporciona um meio de reação significativamente mais favorável para compostos não polares do que a água até à sua temperatura de ebulição. Por exemplo, a 300°C, a água exibe uma densidade e polaridade semelhantes às da acetona à temperatura ambiente.^[27b, 28] A constante dielétrica da água baixa rapidamente com o aumento da temperatura, e a 300°C diminuiu de 80 (a 20°C) para 20 e o seu parâmetro de solubilidade diminuiu de 23,4 para 14,5 cal/cm³.^[27b, 29] Portanto, quando a temperatura da água aumenta, a solubilidade de compostos orgânicos não polares aumenta muito mais do que o esperado para o efeito natural da temperatura. Além disso, o negativo logarítmico do produto iônico da água, ou seja o pK_w, a 250°C, é 11 e o da água deuterada é 12, em comparação com 14 e 15, respetivamente, a 20°C.^[29] Isto significa que a água torna-se tanto um ácido forte como uma base mais forte, com o aumento da temperatura. Portanto, para além do aumento natural da velocidade de reação com a temperatura, tanto a catálise ácida como a básica, pela água são melhoradas e reforçadas a altas temperaturas. Depois de enumerarem estas propriedades químicas e físicas da água a

diferentes temperaturas, os autores descreveram a capacidade da água como solvente para realizar reações de condensação, clivagem e hidrólise. A água pode agir como um catalisador ácido ou básico, e a sua reatividade é muitas vezes reforçada pela autocatálise de produtos da reação solúveis em água.

As propriedades da água numa grande variedade de reações orgânicas em meio aquoso a altas temperaturas de $\sim 200^{\circ}\text{C}$ até $\sim 600^{\circ}\text{C}$ (água supercrítica) foram também tema de investigação e de artigos de revisão de autores como Parsons,^[30] An e colaboradores,^[31] Simoneit,^[32] Savage^[33] e Kus.^[34]

Parsons^[30] focou a sua discussão em reações de acoplamento catalisadas por paládio em água superaquecida ($\sim 260^{\circ}\text{C}$) e água supercrítica. Esta autora concluiu que acoplamentos de arenos com alcenos catalisados por paládio ocorrem tanto em água superaquecida como em água supercrítica e de forma semelhante, mas não de modo igual, aos acoplamentos realizados em solventes orgânicos. Em água as reações foram mais limpas a 260°C (água superaquecida), na presença de NH_4HCO_3 , embora os rendimentos de formação dos produtos tenham sido limitados pela desativação do catalisador de paládio. As reações em água superaquecida são mais sensíveis a efeitos de impedimento estereoquímico e eletrónico que as reações análogas em solventes orgânicos. Além disso, a água supercrítica promove a perda da funcionalidade do alceno por hidrogenação, tanto do alceno de partida como do produto da reação de acoplamento, com uma extensão muito maior do que nas condições orgânicas normalmente usadas. Em água superaquecida e supercrítica observa-se a perda de grupos brometo, cloreto, carboxilato, e, em certa medida, perdas de grupos hidroxilo, devido a diversas reações secundárias que ocorrem nestas condições, nomeadamente reações de hidrogenólise, hidrólise, oligomerização e migração da ligação dupla do alceno seguida de tautomerização. Tanto o substrato como o produto são prontamente hidrogenados na presença de ácido em condições de água superaquecida. Processos de hidrogenação e hidrogenólise são interrompidos a 260°C pela adição de NH_4HCO_3 , no entanto, estas reações laterais foram observadas em todas as transformações em que a temperatura foi mais elevada (400°C),^[30] mostrando assim algumas limitações da água como solvente neste tipo de reações.

An e colaboradores^[31] também abordaram extensivamente a utilização da água como solvente a alta temperatura em reações orgânicas e deram vários exemplos de reações realizadas nestas condições. Alguns exemplos referidos pelos autores foram a isomerização

da carvona a carvacrol, a hidratação do fenilacetileno a acetofenona, a síntese de Fischer do 2,3-dimetilindol, condensações aldólicas, descarboxilação do ácido indol-2-carboxílico e formação do acetilciclo-hexeno pelo rearranjo de Rupe do etinilciclo-hexanol. Os autores referiram que em todas as reações se obtiveram rendimentos de moderados a bons. A aplicabilidade da água a altas temperaturas também foi demonstrada para processos biomiméticos importantes em química dos alimentos, como sabor e aroma e para as reações tandem ou em cascata, tais como aquelas que envolvem a formação de di-hidrobenzofurano.^[31] Os autores concluíram que a água desempenhou diferentes papéis nas reações enumeradas. Agiu como solvente no rearranjo de Claisen a 240°C e na descarboxilação do ácido carboxílico. A água também participou como reagente na hidrólise de nitrilos e ésteres, e na hidratação de ligações duplas e triplas carbono-carbono. Pode ter funcionado como meio e como catalisador no caso das reações de desidratação na ausência de adição de ácido, na ciclização e na síntese de Fischer do indol. A diversidade de reações discutidas por estes autores, e o *scale-up* bem sucedido de uma condensação aldólica, indicam que o meio aquoso a altas temperaturas pode desempenhar um papel cada vez mais importante no desenvolvimento de novos processos de síntese e preparação de novos compostos, tanto a nível laboratorial como industrial.^[31]

Simoneit^[32] escreveu sobre a síntese orgânica em meio aquoso a altas temperaturas, e comparou processos químicos de laboratório em meio aquoso com reações químicas que ocorrem na natureza em sistemas hidrotermais. Este autor explicou que reações orgânicas ocorrem nos sistemas hidrotermais porque estes são fortemente redutores. Nos sistemas sedimentados estas condições hidrotérmicas levam à preservação de compostos orgânicos lábeis e a reações de condensação e polimerização. Os fluídos atuam como solventes e como meios de transporte para os produtos orgânicos. A mineralogia do sistema controla a fugacidade de hidrogénio e possibilita a catálise de reações. A velocidade de reação é dependente da temperatura/pressão *versus* restrições de tempo curtos. Estas experiências de laboratório sob condições hidrotérmicas foram realizadas para elucidar a química das espécies de enxofre e reagentes chave, tais como o CO, CH₂O, RCHO, RNH₂ e HCN.^[32] Os sistemas naturais podem ser analisados com base nos resultados positivos das simulações de laboratório e mostram também que, se a água pode atuar como solvente para reações orgânicas a altas temperaturas na natureza, também o pode em meio laboratorial e/ou industrial.

Savage^[33] também fez uma revisão muito completa sobre reações orgânicas em água supercrítica e ainda citou alguns dos autores referidos anteriormente. O autor reforça a existência de uma ampla variedade de transformações químicas que podem ser efetuadas nestas condições, incluindo reações de hidrogenação, desidratação, descarboxilação, hidrodesalogenação, oxidação, hidrólise parcial e a formação de ligações carbono-carbono. A velocidade e a seletividade destas reações podem ser manipuladas através da seleção da temperatura, do pH, do catalisador e da densidade da água, de modo que se possa controlar as transformações de grupos funcionais em água supercrítica. Destaca, no entanto, que há necessidade de se efetuarem estudos quantitativos cuidadosos da cinética e dos mecanismos de reações que já foram realizadas em água nestas condições de temperatura.^[33]

Kus^[34] é responsável pela revisão mais recente sobre este tema - reações orgânicas em água subcrítica e supercrítica. A autora compila uma série de reações orgânicas realizadas em água acima e abaixo do seu ponto crítico. De forma semelhante aos outros autores acima descritos, conclui que existem diferenças importantes nas propriedades físico-químicas da água subcrítica e supercrítica em relação à água à temperatura ambiente, quanto à densidade, constantes dielétricas e constante de auto-dissociação e explica que tais alterações se devem à redução da extensa rede de ligações de hidrogénio. Especificamente, a água perde aproximadamente 55-60% da rede de ligações de hidrogénio, à medida que a temperatura aumenta de 25 para 300°C.^[34-35] As propriedades resultantes correspondem às de um solvente moderadamente polar e também são ajustáveis com mudanças na pressão. A redução na constante dielétrica permite um forte aumento da solubilidade de espécies orgânicas relativamente não polares em água supercrítica e subcrítica, embora à custa de alguma redução na solubilidade do sal inorgânico.^[34, 36] Concluiu ainda que a água, subcrítica e supercrítica, pode ser usada como solvente, catalisador e reagente em síntese orgânica devido às suas propriedades únicas.^[34]

Todos os autores citados descreveram e concluíram que a água próximo do seu ponto crítico, pode participar em interações através de ligações de hidrogénio, que por sua vez podem permitir a formação alternada de estados de transição de baixa energia ou estabilizar os estados de transição existentes, e pode dissociar-se para formar H^+ e OH^- , que pode acelerar as reações catalisadas por ácido ou base.

Os vários exemplos em que as reações realizadas em água são não só mais rápidas, mas também mais seletivas (tanto quimio-, regio- como enantiosseletivas) destacam a

importância da crescente procura de métodos e processos para realizar reações em água.^[1c, 11]

A ideia de realizar reações em condições “*on water*” foi proposta por Sharpless e colaboradores,^[37] que descreveram vários exemplos de reações bem sucedidas, com um aumento substancial da velocidade de reação, quando reagentes insolúveis são agitados em emulsões ou suspensões aquosas, sem a adição de qualquer co-solvente orgânico.^[37] Para reagentes altamente insolúveis que envolvem sistemas de duas fases o efeito “*on-water*” envolve interações de transferência de fase da água com os estados de transição e com os reagentes. Sharpless e os seus colaboradores observaram que muitas destas reações, frequentemente, se dão de modo eficiente em água pura,^[38] em particular, quando os reagentes orgânicos são insolúveis na fase aquosa.^[37, 39] Os autores apresentaram vários exemplos que ilustram um fenómeno notável: aumento substancial da velocidade de reação quando os reagentes orgânicos insolúveis em água são agitados em suspensão aquosa, aqui denominado por condições “*on-water*”. Mesmo quando o aumento da velocidade de reação é negligenciável, a utilização de água como o único “meio de suporte” (já que neste caso não se fala de solvente, porque os reagentes não estão dissolvidos) tem outras vantagens, incluindo a facilidade de isolamento do produto (por simples filtração) e, a segurança, graças à sua elevada capacidade calorífica e a estabilidade redox única.^[40]

Este fenómeno de condições “*on-water*” está a ser amplamente explorado e foi recentemente alvo de extensa revisão por Fokin^[38, 40] e Coyne.^[41]

Fokin e Chandra também se têm interessado sobre o tema de reações “*on-water*” que outros autores, como Sharpless, propuseram. Explicaram que, apesar de todas as potenciais vantagens já referidas, a água não é ainda utilizada como único solvente em síntese orgânica, em parte, porque a maioria dos compostos orgânicos não se dissolve em água numa extensão significativa, e a solubilidade é geralmente considerada um pré-requisito para a reatividade. Portanto, em muitos exemplos de “reações aquosas”, são empregues co-solventes orgânicos para aumentar a solubilidade dos reagentes orgânicos em água.^[11, 42] Alternativamente, a hidrofilicidade dos reagentes é aumentada pela introdução de grupos funcionais polares, mais uma vez para tornar o composto resultante pelo menos parcialmente solúvel em água.^[42-43] Estas “manipulações” tendem a diminuir e mesmo anular as vantagens como o baixo custo e simplicidade das condições de reação, a facilidade de processamento, e a

facilidade de isolamento do produto que a água proporciona em relação aos solventes orgânicos tradicionais.

Atualmente, a síntese orgânica em meio aquoso abrange uma grande família de reações, como referido anteriormente. A solubilidade dos reagentes e dos produtos de reação pode variar de completamente a parcialmente solúvel até praticamente insolúvel, pelo que as misturas de reação podem ser homogêneas ou heterogêneas. A quantidade de água pode também variar de quantidade subestequiométrica a grande volume, em que os reagentes estão dissolvidos ou suspensos. Vários termos têm sido utilizados na literatura para descrever as reações em meio aquoso. Os termos “*in-water*”, na presença de água e “*on-water*” são normalmente encontrados nas publicações recentes e são muitas vezes utilizados alternadamente para descrever as reações que decorrem em condições muito diferentes.^[44] Existe também um número crescente de exemplos de catálise micelar na presença de surfactantes não-iônicos, tais como Triton-X, Aliquat-336, e PTS (anfífilo baseado em α -tocoferol).^[45] Estes autores concluem que talvez um dia a água se venha a tornar um dos solventes mais usados em síntese orgânica em virtude das suas propriedades.

Butler e Coyne^[41] fizeram uma revisão de todas as reações apresentadas pelos autores acima citados e também chamam a atenção para o facto de que algumas reações químicas realizadas “*in*” ou “*on-water*” não serem reações necessariamente “verdes” e raramente cumprirem os requisitos descritos para reações verdes ideais, apresentados na Figura 1. Foram estes autores que explicaram graficamente a diferença entre as reações “*in-water*” e “*on-water*”.

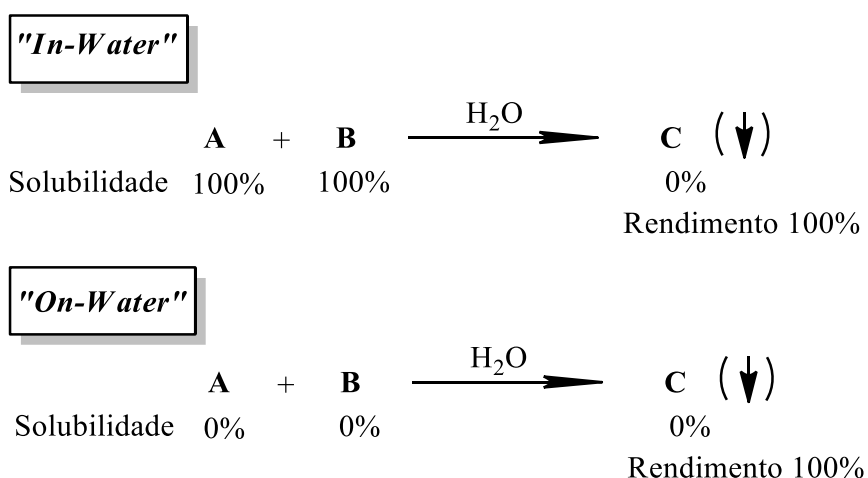


Figura 1. Reações “verdes” ideais em condições “*in-water*” e “*on-water*”.^[41]

Os autores explicam que, em cada caso, o produto C deve ser totalmente insolúvel em água e deve ser formado com um rendimento quantitativo, consumindo todo o reagente A e o B, de modo que a simples filtração de C deixe a água pura. Na realidade, o filtrado irá conter A, B e C, em níveis de partes por milhão, de partes por mil, ou níveis superiores, e o “verde” e os benefícios económicos do processo dependerão do tratamento adicional que é necessário para isolar o produto e para recuperar a água livre de componentes orgânicos para uso posterior. Além disso, as reações bem-sucedidas “*in-water*” podem exigir a presença de soluções tampão ou catalisadores que retirem as características “verdes” das reações em água. No entanto, os autores referem que algumas reações “*in/on-water*” podem ser muito próximas das condições “verdes” ideais. Eles concluem dizendo que, quando os Químicos Orgânicos procuram escolher um solvente para síntese, a água deve ser considerada ou até mesmo colocada no topo da lista de solventes a escolher.

Outras conclusões destes autores referem que as ligações de hidrogénio em condições de transferência de fase são o fator chave para o efeito “*on-water*”, e isso pode ficar esclarecido quando mais reações envolvendo aumento de velocidade e inibições em ligações de hidrogénio concorrentes forem exploradas. Compreender a interação entre efeitos cooperantes e conflitantes para todos os fatores que regem a química orgânica *in vitro* em água ainda está na fase inicial e mais pesquisas são necessárias para compreender plenamente o papel desempenhado pela água.^[41]

A importância deste subcapítulo extenso sobre a utilização da água como solvente em reações orgânicas está relacionada com o facto de as reações em AO terem sido realizadas em meio aquoso na maioria dos casos. Assim, todo este conhecimento é muito importante para compreender as propriedades da água a diferentes temperaturas, como elas podem interferir com a cinética das reações e com o seu mecanismo, e como beneficiar com o uso deste solvente à sua temperatura de ebulição ou abaixo desta. Na verdade, uma das limitações atuais do nosso reator de AO é que nesta fase foi construído para funcionar em vaso aberto (sem pressão aplicada) e, naturalmente, a temperatura máxima a que se pode trabalhar é a temperatura de ebulição do solvente utilizado, que no caso da água será a uma temperatura máxima de 100°C.

1.4. Objetivos gerais

O objetivo geral do trabalho apresentado nesta dissertação é estudar as potencialidades do reator com aquecimento ôhmico (AO) e respetivo método de aquecimento, relativamente aos métodos de aquecimento clássico (AC) e com radiação micro-ondas (MO), de modo a validar a sua potencial aplicação em síntese orgânica.

Depois de se ter projetado, construído e testado um reator de AO para síntese orgânica, procurou-se entender o processo de AO em reações químicas, de modo a validar este processo, demonstrando a sua aplicabilidade, fiabilidade, precisão e segurança. Deste modo, os objetivos específicos deste trabalho consistiram em:

i) efetuar reações químicas já descritas na literatura, em meio aquoso, usando AC, MO e AO de modo a comparar os três métodos de aquecimento e concluir acerca da aplicabilidade do aquecimento ôhmico à síntese química, suas principais vantagens e limitações;

ii) desenvolver novas metodologias de síntese orgânica baseadas no reator de AO, mais sustentáveis, evitando o uso de solventes orgânicos e utilizando a energia de forma mais rentável;

iii) efetuar diferentes reações, com diferentes mecanismos, de modo a avaliar que tipo de reações pode beneficiar ou ser potenciadas pela utilização deste método de aquecimento. Foram escolhidas reações consideradas importantes e representativas em síntese orgânica e também num contexto da química sustentável, nomeadamente: a reação de Diels-Alder, reações de *N*-alquilação, reações de acoplamento cruzado carbono-carbono (Suzuki-Miyaura e Heck) e reações multicomponente (reação de Hantzsch). O rendimento, a regiosseletividade, estereosseletividade e o tempo de reação foram definidos como parâmetros importantes a serem avaliados, a fim de comparar os resultados obtidos em AO com aqueles obtidos em MO e em AC (banho de parafina);

iv) efetuar as reações descritas em iii) em condições de AC e em MO de modo a estabelecer a comparação com o AO;

v) estudar a influência de parâmetros operatórios do reator de AO tais como, a frequência e o tipo de onda, na velocidade do aquecimento e no resultado das reações químicas;

vi) avaliar o efeito da presença dos elétrodos usados em AO nas reações químicas efetuadas;

vii) estudar o perfil de aquecimento e a possibilidade de usar outros solventes considerados “verdes” como os líquidos iônicos e o polietilenoglicol (PEG) ou misturas de água com solvente orgânico (como por exemplo, água: DMF) em AO.

viii) efetuar a caracterização estrutural por RMN e espectrometria de massa dos novos compostos sintetizados ao longo do trabalho.

2. Aquecimento Óhmico:

Validação do Método -

“Proof of Concept”

2.1. Aquecimento ôhmico

2.1.1. Definição, princípio de funcionamento e aplicações

O aquecimento ôhmico (AO) é um método de processamento térmico avançado, onde a mistura reacional ou o material a aquecer, que funciona como uma resistência elétrica, é aquecido pela passagem de corrente elétrica no seu interior. O aquecimento ocorre sob a forma de transformação interna de energia (ou seja, por transformação de energia elétrica em energia térmica) no interior da mistura de reação, sendo os fenômenos de condução e convecção pouco relevantes.^[46] Deste modo, o AO pode ser visto como uma tecnologia que gera energia térmica internamente, e não apenas como uma tecnologia de transferência de energia térmica, o que significa que o aquecimento não depende de transferências de calor de uma região mais quente para o meio reacional.^[47] A energia elétrica é dissipada em calor com elevada eficiência, o que resulta num aquecimento rápido e uniforme e num aumento do movimento das espécies carregadas, como se explicará mais adiante.

O sucesso do AO depende da taxa de geração de calor no sistema a aquecer, da condutividade elétrica do meio a aquecer e das características do próprio meio.

Considera-se uma substância como condutora de elétrons se estes se puderem mover livremente a partir de um átomo para outro. Este fluxo de elétrons ao longo de uma substância é conhecido como eletricidade. A eletricidade é composta por corrente elétrica, voltagem (ou tensão) e resistência. A condutividade elétrica (σ) é a medida da eficácia de uma substância transmitir carga elétrica, expressa em Siemens por metro (S/m), e é a razão entre a densidade da substância e a força do campo elétrico sendo afetada pela composição química da substância. Na terminologia do AO, a condutividade é uma medida do conteúdo iônico. Para substâncias alimentares, o ingrediente iônico mais comum é o cloreto de sódio (NaCl). Quanto maior for a quantidade de sais dissolvidos numa substância, maior será a condutividade.

A corrente elétrica é medida em amperes, em que 1 Ampère é o fluxo de $\sim 6 \times 10^{18}$ elétrons por segundo através de uma substância condutora.^[48]

A voltagem (ou tensão) é a pressão dos elétrons, ou seja, é a medida da capacidade de movimentar uma carga elétrica através de uma resistência,^[49] e pode ser calculada multiplicando-se a corrente e a resistência [$V = R \times I$] (em que V = voltagem; I = corrente; R

= resistência)]. Este princípio é conhecido como a lei de Ohm, publicado pela primeira vez pelo físico Georg Ohm em 1827 e refere que: “a intensidade de corrente elétrica que percorre um condutor é diretamente proporcional à diferença de potencial (ou seja, à voltagem) e inversamente proporcional à resistência do circuito”.

A Lei de Ohm é geralmente aplicada a circuitos de corrente contínua (DC), mas pode ser também aplicada a circuitos de corrente alternada (AC), aplicando a fórmula:

$$V_m = Z \times I_m \quad (\text{Equação 1})$$

em que V_m é a voltagem de pico do gerador de corrente AC aplicada no circuito; I_m é a corrente elétrica de pico do circuito e Z é a impedância do circuito (ou seja, a resistência do circuito à passagem de corrente).

Dessa resistência elétrica resulta uma força no sentido oposto à deslocação dos elétrons. Esta força origina a realização de trabalho, o qual retira energia do sistema. A energia retirada é totalmente dissipada pelo sistema sob a forma de energia térmica. A lei física que relaciona a energia térmica dissipada por uma corrente elétrica que percorre determinado condutor num determinado tempo é conhecida como Lei de Joule (também conhecida como Efeito Joule) e pode ser matematicamente enunciada pela fórmula:

$$P_{rms} = I_{mq} \times V_{mq} \quad (\text{Equação 2})$$

em que P_{rms} é a potência média dissipada numa resistência com uma corrente alternada, I_{mq} é a corrente média quadrática no sistema e V_{mq} é a voltagem média quadrática aplicada ao sistema. Assim, num circuito em AC, usando a onda sinusoidal, tem-se que:

$$I_{mq} = I_m \times 2^{-1/2} = 0,707 \times I_m \quad (\text{Equação 3})$$

$$V_{mq} = V_m \times 2^{-1/2} = 0,707 \times V_m \quad (\text{Equação 4})$$

Através de dedução matemática e aplicando o enunciado da Lei de Ohm (Equação 1) ao enunciado de Joule (Equação 2) [e considerando que a condutividade elétrica (σ , S/m) relaciona-se com a impedância do sistema de forma a que, quando multiplicadas as suas grandezas, obtém-se resultado igual a um ($\sigma \times Z = 1$)], pode relacionar-se a energia dissipada pela corrente elétrica com a condutividade elétrica, ou seja, a energia dissipada pela corrente elétrica, num circuito elétrico, é proporcional à condutividade elétrica do circuito e ao quadrado do potencial aplicado no mesmo (Equação 5).^[50]

$$P_{rms} = i_{mq} \times V_{mq} = V_{mq}^2 \times Z^{-1} = \sigma \times V_{mq}^2 \quad (\text{Equação 5})$$

Estes conceitos permitem compreender melhor o tipo de dados que se podem medir ou monitorizar no AO e como estes se podem relacionar.

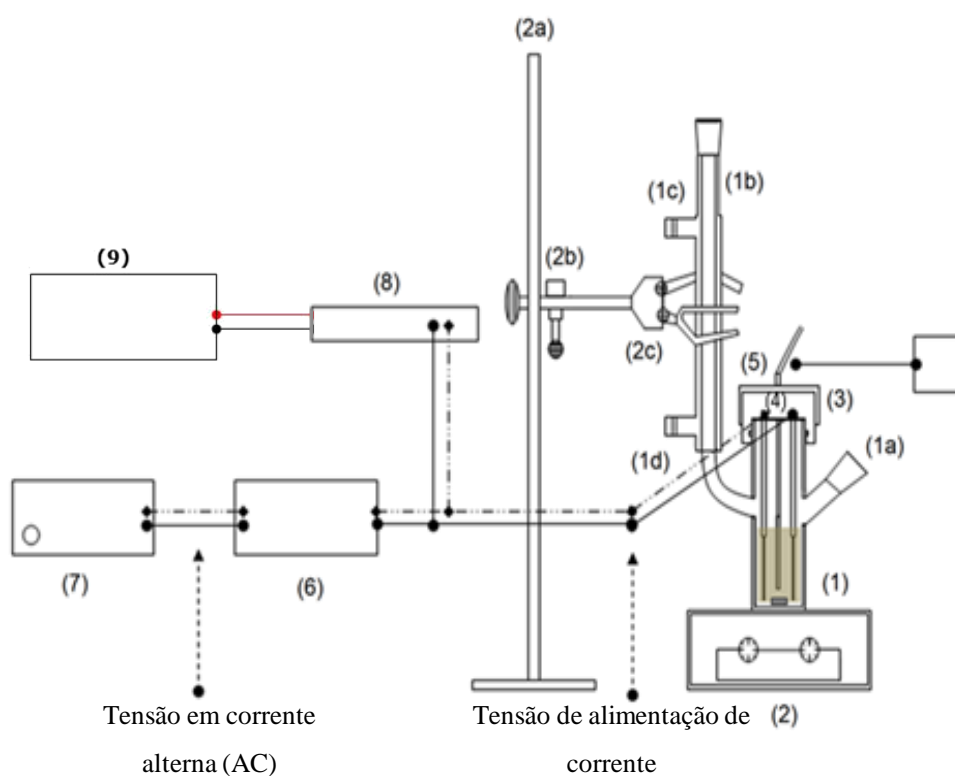
No que diz respeito aos sistemas de AO existem inúmeras possibilidades para a conceção de um sistema deste tipo, contudo há vários componentes e características comuns que todos apresentarão. É necessária uma fonte de alimentação (gerador de sinal) para fornecer a corrente elétrica com as características pretendidas. São usados elétrodos conectados à fonte de alimentação e que devem estar em contato físico com a substância ou meio a aquecer, a fim de fazer passar a corrente elétrica. A distância entre os elétrodos pode variar dependendo do tamanho do sistema, mas variando esta distância, a força do campo elétrico, expressa em volts por centímetro [V/cm], varia também. É necessário um dispositivo para medir a temperatura no sistema, como um termopar eletricamente isolado, e um *data logger* conectado ao sistema para gravar informações essenciais, tais como a temperatura, voltagem (tensão), a intensidade da corrente e o tempo.

Como o AO tem geração interna de energia térmica dentro do seu sistema, teoricamente, não existe limite superior para a temperatura que pode ser produzida. No entanto, vários fatores influenciam a temperatura alcançada pelo sistema, tais como: i) a condutividade elétrica do meio a aquecer; ii) a conceção do sistema; iii) o tempo que a substância ou meio é submetido ao aquecimento; iv) as propriedades termofísicas do meio; v) a intensidade do campo elétrico; e vi) a dependência da temperatura das condutividades elétricas.^[48]

O AO é hoje utilizado principalmente pela indústria alimentar e o processamento ôhmico permite o aquecimento de materiais com velocidades extremamente rápidas (de alguns segundos a alguns minutos).^[10] Também permite, sob certas circunstâncias, aquecer grandes partículas e fluídos veiculares a taxas comparáveis, tornando assim possível a utilização de técnicas de alta temperatura a tempo curto (HTST) e ultra temperatura (UHT), em sólidos ou em materiais em suspensão, aumentando a qualidade do produto final e por isso acrescentando-lhe valor.^[9b, 51] Este cenário muito positivo e desejável dificilmente é conseguido usando o AC.^[52] Assim, o processamento assético de fluidos contendo partículas e de fluidos de alta viscosidade são consideradas as aplicações mais promissoras do AO na indústria alimentar.^[53]

2.1.2. Reator de aquecimento ôhmico para síntese química

Neste trabalho, propõe-se a utilização do AO para realizar transformações químicas, nomeadamente reações de síntese orgânica. À data de início deste trabalho não se encontrava ainda reportado na literatura a aplicação deste método de aquecimento à síntese orgânica. Como tal, uma vez que não existia nenhum reator de AO para síntese química comercialmente disponível, foi necessário desenhar, construir e testar um protótipo de um reator de AO. Na **figura 2** é apresentado o protótipo desenvolvido, através de uma representação esquemática detalhada e fotografias do reator e sistemas periféricos.^[54] Este protótipo foi desenvolvido pelo nosso grupo de investigação (QOPNA/UA) em colaboração com investigadores da Universidade do Porto (CIQ e REQUIMTE) e da Universidade do Minho (IBB/CEB). Este protótipo já está patenteado (Patente Portuguesa PT 105908).



- (1)-Reator de vidro de 50 mL de capacidade máxima (1a, braço lateral para adição de reagentes; 1b, condensador; 1c, rosca para tubo de saída de água; 1d, rosca para tubo de entrada de água).
- (2)- Placa de agitação magnética e agitador magnético (10 mm de comprimento) e 2a, 2b, 2c: suportes.

- (3)- Tampa do reator em PEEK (poliéter éter cetona).
- (4)- Eléttodos retangulares de aço inox 316 (dimensões: 40 mm de comprimento x 20 mm de largura e 1 mm de espessura); distância entre os eléctodos: 23 mm.
- (5)- Termopar tipo J (revestido com tubo de vidro com 6 mm de diâmetro externo, 4 mm de diâmetro interno e 1 mm de espessura, cônico na extremidade inferior).
- (6)- Amplificador de potência (Velleman QUBIC, VPA21300 MB, 2600 W de potência máxima).
- (7)- Gerador de sinal (Topward function generator 8110).
- (8)- Multímetro multicanal (Agilent 34972A LXI Data acquisition/ Data Logger Switch Unit)
(a aquisição de dados de temperatura, voltagem, frequência, intensidade de corrente e potência no reator é feita usando um aparelho Agilent 34972A LXI Data Acquisition / Data Logger Switch Unit, com uma aplicação de software desenvolvida em Agilent VEE).
- (9)- Computador.



Figura 2. Representação esquemática e fotografias do reator de aquecimento ôhmico e sistemas periféricos (PT 105908).

Para além do vaso de reação representado na **figura 2**, foi construído outro vaso de vidro de 10 mL de capacidade máxima (1, **Figura 3**) para reações envolvendo quantidades muito pequenas de reagentes e solvente, que muitas vezes é necessário usar em síntese à escala laboratorial, sobretudo quando se pretende efetuar vários ensaios de modo a otimizar condições de reação. Neste caso, devido às dimensões do reator os elétrodos (4, **Figura 3**) têm uma geometria diferente e consistem em duas varas cilíndricas de aço inox 316 de 4 mm de diâmetro, fixas paralelamente entre si (**Figura 3**). A legenda dos sistemas periféricos (2 e 5 a 9, **Figura 3**) é igual à da **figura 2**.

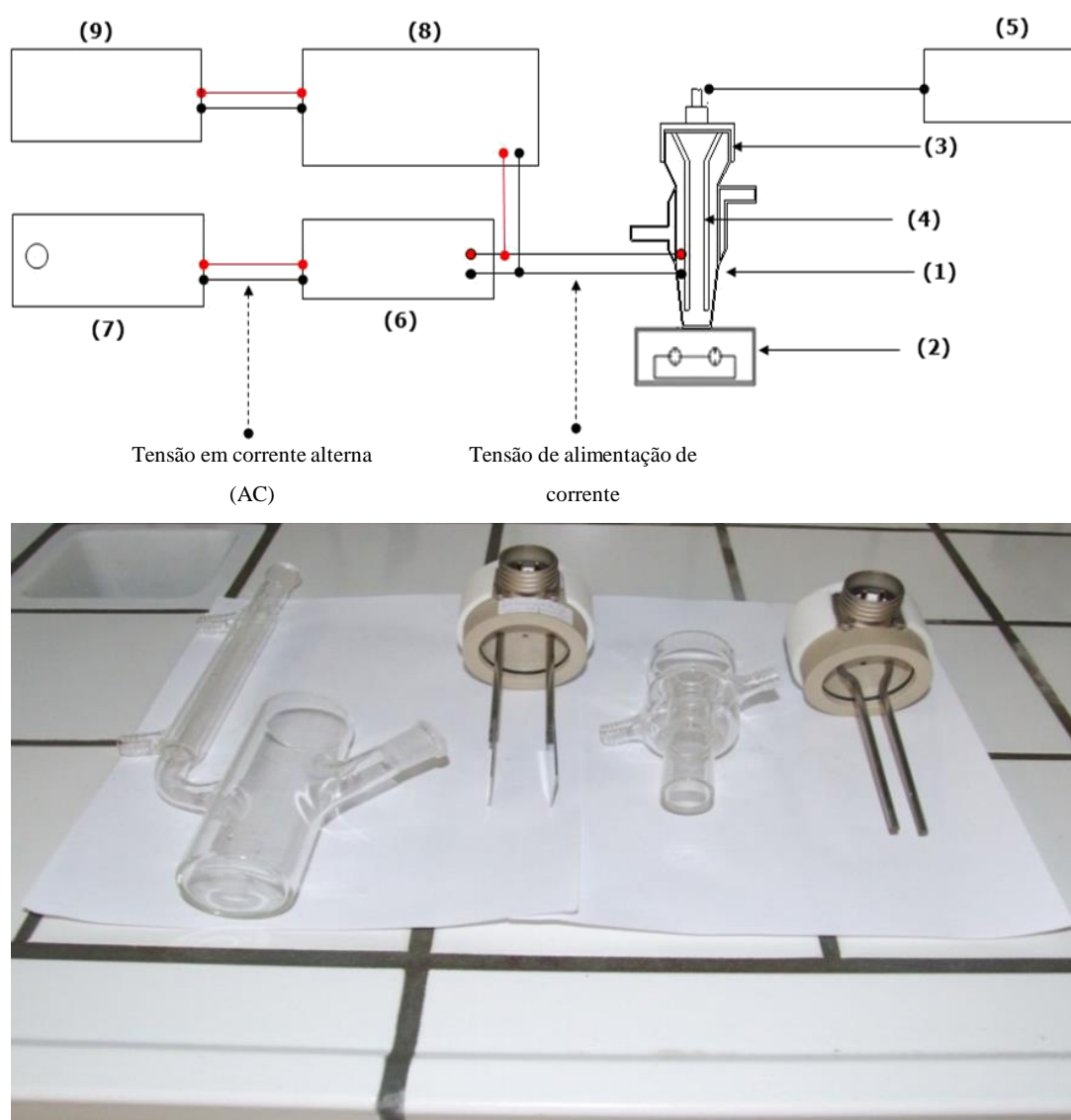


Figura 3. Representação esquemática do reator de AO e sistemas periféricos e fotografia dos dois vasos de reação de 50 mL e 10 mL de capacidade máxima e respetivas tampas.

O processo de aquecimento no reator de AO depende da resistência do meio, ou mais especificamente da impedância elétrica (em corrente alternada) e da voltagem aplicada. Por outro lado, a voltagem aplicada depende da potência dada pelo amplificador, a qual é selecionada em função da resistência do meio. Como a distância entre os eletrodos é fixa, a força do campo elétrico aplicado irá variar de experiência para experiência. Em comum com o aquecimento MO, a energia elétrica é transformada em calor devido ao movimento de íons e fricção. Contudo, ao contrário do aquecimento com MO a profundidade de penetração é virtualmente ilimitada e a extensão do aquecimento é governada apenas pela uniformidade espacial da condutividade elétrica no meio de reação e pelo tempo que a mistura reacional fica no reator ôhmico. Deste modo, o escalamento direto das experiências em AO para a escala piloto ou até mesmo para a escala industrial não deverá apresentar as limitações e dificuldades encontradas no caso do aquecimento com MO.^[9b, 10, 46-47]

Em AO, a energia fornecida ao reator é idealmente usada apenas para gerar calor, pelo que neste caso as reações eletroquímicas, isto é, as reações que ocorrem na interface eletrodo-solução, induzidas pelo potencial elétrico e pela corrente elétrica são indesejáveis. Existem alguns mecanismos para evitar ou inibir efetivamente estas reações e que passam: i) pela escolha apropriada dos materiais dos eletrodos;^[55] ii) pela aplicação da técnica de AO por pulsos;^[56] ou iii) pela utilização de uma corrente alternada de elevada frequência.^[57] No nosso caso a escolha do material dos eletrodos está condicionada ao facto de estes terem que ser feitos de materiais altamente resistentes à corrosão, uma vez que a composição dos nossos meios reacionais é muito variável, podendo ser mais ou menos agressiva para os eletrodos. Por isso e para já a escolha do material para os eletrodos recaiu sobre o aço inox 316 e o titânio, embora o titânio tenha a desvantagem de ser bastante mais caro que o aço inox. Deste modo, optou-se por trabalhar a uma frequência muito elevada e escolheu-se usar uma corrente alternada sinusoidal de 25 kHz de modo a diminuir o intervalo de polarização elétrica e minimizar a ocorrência de reações laterais de oxidação-redução. O uso de uma corrente deste tipo permite ainda obter uma eficiência elétrica mais elevada uma vez que reduz a componente capacitiva.

O controlo da potência a fornecer ao reator de AO é feito manualmente e com base na amplitude da onda e no ganho do amplificador. A potência dissipada é dependente da impedância do meio no reator e pode ser modificada usando eletrodos de diferentes dimensões, ou variando a concentração das espécies carregadas em solução. O reator tem

agitação magnética que permite assegurar a homogeneidade da solução, mesmo quando há dispersão de reagentes ou formação de precipitado. Relativamente aos aspetos de segurança, o vaso do reator é um sistema aberto onde dificilmente haverá uma sobrepressão e o vaso está instalado numa hotte. Contudo o reator possui um dispositivo de paragem de emergência (botoneira de emergência) de modo a permitir ao operador a máxima segurança quando usa o reator. Em relação à segurança térmica, existe um sistema de proteção de temperatura independente para evitar o sobreaquecimento do reator e um circuito de proteção elétrica que evita e protege da situação de curto-circuito através de uma ligação à terra.

Este reator de AO é apropriado para síntese química, em particular em meio aquoso (embora também tenham sido usadas misturas de água/DMF e água/DMF/etanol, líquidos iónicos^[58] e PEG), e o meio de reação deve ser eletricamente condutor, como é o caso de soluções aquosas de ácidos, bases ou sais. Contudo a aplicação deste processo de aquecimento a meios não condutores pode ser facilmente conseguida pela adição de uma pequena quantidade de um eletrólito como, por exemplo, uma solução de NaCl, desde que não interfira com a reação química a efetuar.^[59]

No reator de AO, a energia elétrica é dissipada sob a forma de calor com uma eficiência elevada, o que resulta numa velocidade de aquecimento elevada, permitindo obter um aquecimento rápido e uniforme. A flutuação do campo elétrico aplicado no reator induz um aumento da dinâmica direcional das espécies e a orientação dos dipolos presentes em solução.

De acordo com a descrição anterior, podemos dizer que o AO se distingue de outros métodos de aquecimento pelas seguintes características:

- a) a presença de eléctrodos em contacto direto com o meio de reação (no aquecimento por MO e AC os eléctrodos estão ausentes);
- b) a frequência aplicada (irrestrita e diferente do aquecimento por MO, que é geralmente 2,45 GHz, sendo esta a frequência utilizada nos fornos domésticos e de síntese química. Em síntese orgânica as frequências usadas nos nossos estudos no AO estão na gama de 15-40 kHz, de preferência de 20-25 kHz. Estas frequências estão perto da gama dos ultra-sons);
- c) o tipo de onda elétrica (que pode ser quadrada, sinusoidal ou triangular embora tipicamente seja usada a onda sinusoidal).

2.1.3. Teste de funcionamento do reator de aquecimento ôhmico

Inicialmente e de modo a testar o funcionamento do reator de AO e do software desenvolvido para aquisição de dados, foram aquecidas a 100°C soluções de cloreto de sódio de diferentes concentrações, tendo-se registado os gráficos de temperatura, potência, intensidade de corrente e tensão (voltagem) em função do tempo. Na **figura 4** são apresentados os gráficos obtidos.

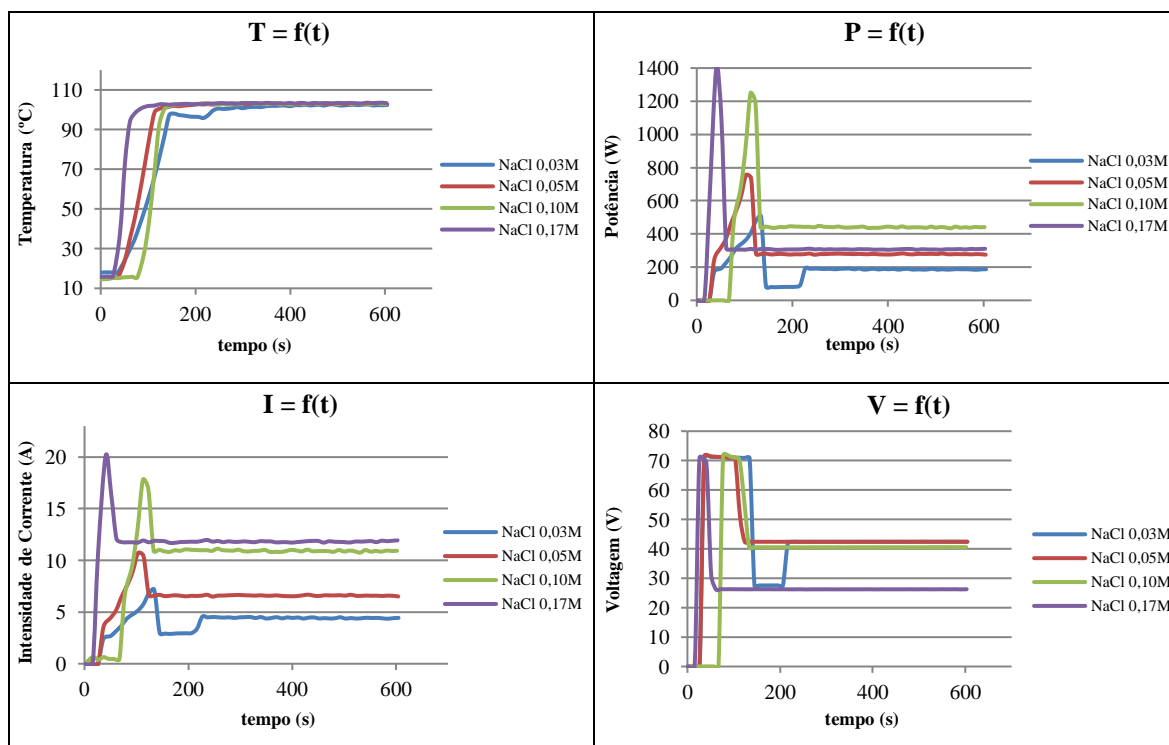


Figura 4. Monitorização do AO (temperatura, potência, intensidade de corrente e voltagem em corrente alternada) de soluções de NaCl com diferentes concentrações (volume de água: 25 mL; posição 10 no amplificador para atingir o refluxo e em seguida a potência fornecida foi reduzida manualmente para uma posição do botão no amplificador de 7 e 5, sendo a posição mais baixa selecionada no caso da solução mais concentrada para manter o refluxo).

A análise destes gráficos permite concluir que a velocidade de aquecimento até atingir o refluxo depende da concentração do meio, sendo maior para as soluções mais concentradas, que em menos de 1 minuto atingem a temperatura de refluxo. No caso da potência usada na reação verifica-se que se atingem valores mais elevados para soluções mais concentradas. No caso da solução mais concentrada ($0,17 \text{ mol dm}^{-3}$), correspondente a 250 mg de NaCl em 25 mL de água destilada) a potência é mais baixa porque a posição escolhida no amplificador para manter o refluxo teve de ser menor devido à solução ter maior condutividade. Para soluções mais concentradas também se obtêm maiores valores de

corrente e de tensão (a exceção verificada para a solução mais concentrada já foi explicada anteriormente).

2.1.4. Estudo de uma reação de Diels-Alder em soluções aquosas de sais inorgânicos: efeito da concentração, tipo de onda e frequência usadas no perfil de aquecimento e rendimento da reação

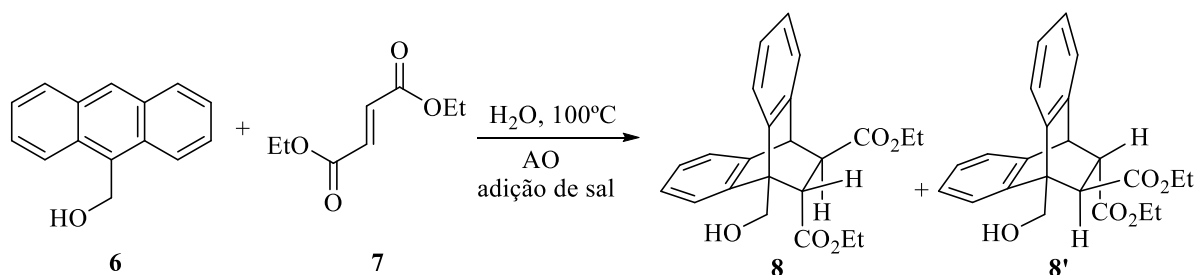
Depois do estudo anterior, em que se avaliou o efeito da concentração do eletrólito no perfil de aquecimento, decidiu-se escolher uma reação modelo, a reação de Diels-Alder do 9-hidroximetilantraceno (**6**) com o fumarato de dietilo (**7**), e estudar outros parâmetros do AO, para além deste, tais como o tipo de onda usado e a frequência e avaliar o seu efeito no perfil de aquecimento e no resultado da reação, mais concretamente no rendimento da reação.

A reação de Diels-Alder é frequentemente utilizada para a síntese de sistemas de anéis de seis lados com uma excelente estereosseletividade.^[60] A importância desta reação de cicloadição na síntese de produtos naturais e moléculas biologicamente ativas, levou ao desenvolvimento de novos métodos para melhorar o rendimento e a seletividade da reação. Os solventes também desempenham um papel importante na cinética da reação de Diels-Alder, e é bem aceite que a água aumenta a velocidade desta reação.^[61]

Está descrito na literatura que este aumento pode ainda ser potenciado pela adição de sais, devido a um aumento dos efeitos hidrofóbicos considerados as principais forças responsáveis pelo aumento da velocidade e do rendimento da reação.^[62] O efeito hidrofóbico é a tendência de moléculas não polares e segmentos moleculares em solução aquosa de evitar o contato com a água. Isto pode ser conseguido, se as moléculas escaparem para uma fase ou um “cluster” separado, com vista a diminuir a área interfacial do hidrocarboneto-água. O *clustering* hidrofóbico ou agregação é dirigido tanto por energias de entalpia como de entropia, ou seja, “uma melhor entalpia de solvatação de um substrato, pode surgir à custa de restrição de solvente e a perda de entropia”.^[62] Assim, para reduzir o contato com a água, o dieno e o dienófilo tendem a agregar-se num sistema aquoso. Este processo de agregação de dieno e dienófilo em água é conhecido como *hydrophobic packaging*, e tem sido demonstrado que dá origem a um grande aumento da velocidade de reação em água.^[60]

Está descrito e aceite na literatura que os efeitos da água como solvente em reações de Diels-Alder podem ser alterados em grande escala pela adição de solutos iônicos tais como o LiCl, NaCl, LiClO₄, entre outros.^[60] As medidas cinéticas da reação do ciclopentadieno com a butenona (como foi exemplificado no capítulo anterior) mostraram que numa solução aquosa de LiCl (4,86 M) a velocidade da reação aumenta 2,5 vezes, enquanto que na presença de cloreto de guanidínio (GnCl) foi registada uma diminuição da velocidade de reação.^[25c] Outro exemplo é a reação do 9-(hidroximetil)antraceno com a *N*-etilmaleimida numa solução aquosa de GnClO₄ (4,86M) em que se registou a diminuição da velocidade de reação 3 vezes,^[63] enquanto que numa solução de LiCl (4,8 M) a velocidade aumentou novamente cerca de 2,5 vezes.^[26] Verifica-se que com sais que aumentam a velocidade de reação, como o LiCl, a velocidade de reação aumenta com o aumento da concentração iónica. Do mesmo modo, com o aumento das concentrações iónicas de sais que diminuem as velocidades de reação, como GnCl e o GnClO₄, a velocidade de reação diminui.^[63]

Com base nos dados da literatura e como mencionado acima, decidiu-se escolher a reação de Diels-Alder do 9-(hidroximetil)antraceno (**6**) com o fumarato de dietilo (**7**) como reação modelo para aferir a estratégia de otimização de alguns parâmetros do AO (**Esquema 3**). A reação foi efetuada em água com adição de diferentes solutos iônicos (sais) (LiCl, NaCl, KCl, CsCl) e numa primeira abordagem estudou-se apenas o efeito do catião, mantendo constante o anião.



Esquema 3. Reação de Diels-Alder entre o 9-(hidroximetil)antraceno (**6**) e o fumarato de dietilo (**7**).

Seguidamente apresentam-se os gráficos obtidos com esta série de experiências e uma discussão dos mesmos.

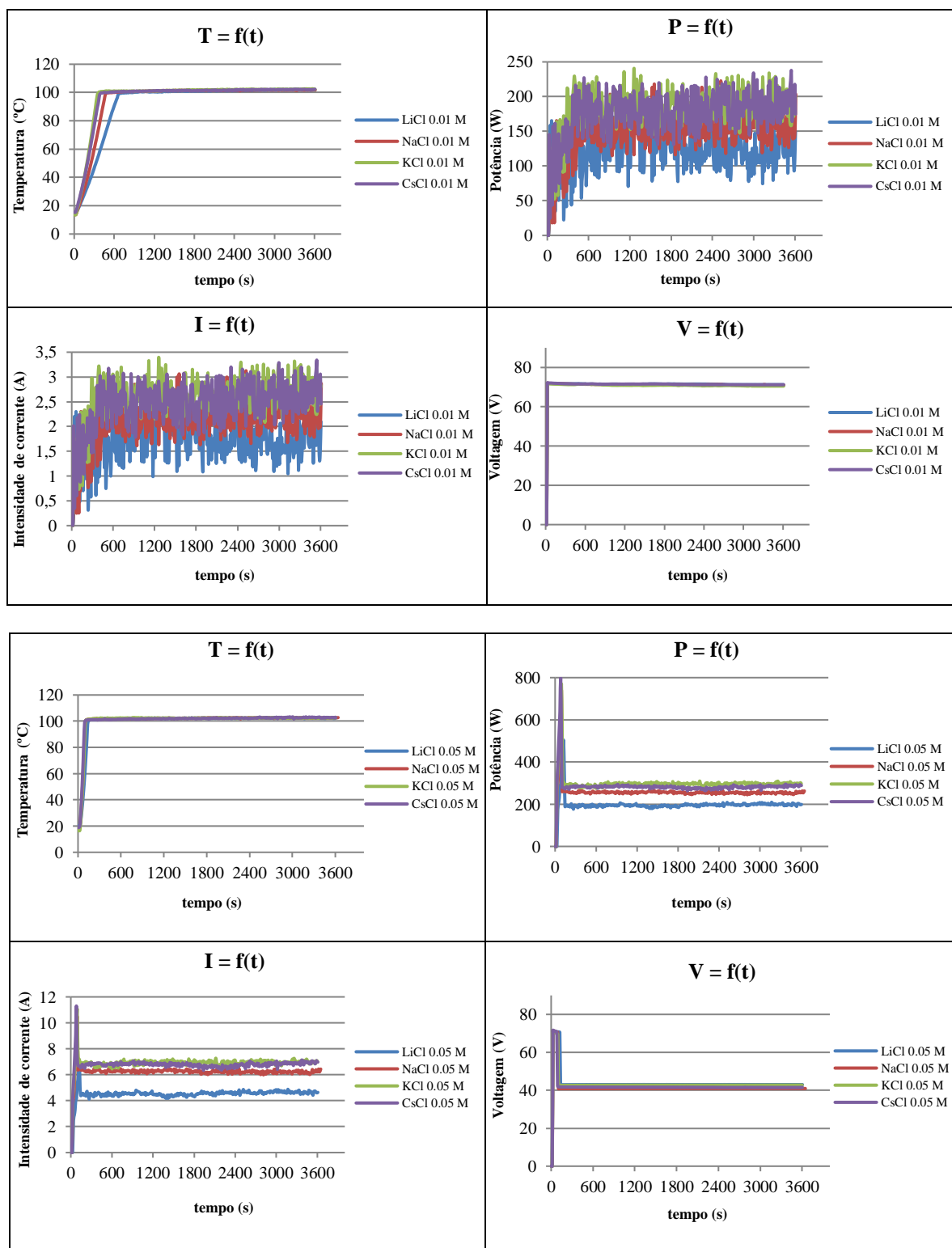


Figura 5. Perfil de aquecimento da reação de Diels-Alder em soluções aquosas de sais inorgânicos diferentes (LiCl, NaCl, KCl e CsCl) em diferentes concentrações (entre 0,01-0,10 M).

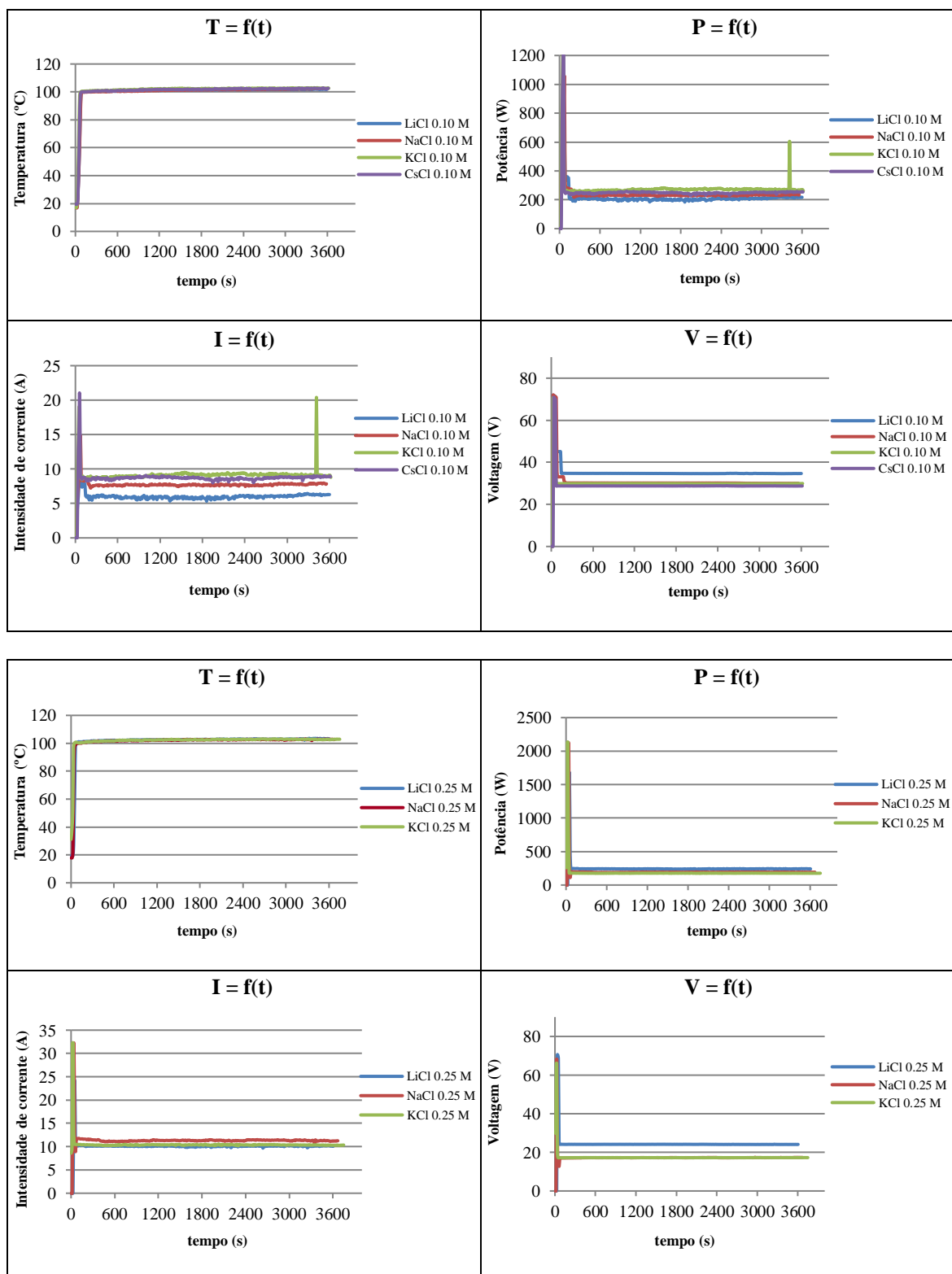


Figura 5. Perfil de aquecimento da reação de Diels-Alder em soluções aquosas de sais inorgânicos diferentes (LiCl, NaCl, KCl e CsCl) em diferentes concentrações (entre 0,01-0,10 M). (continuação).

Tabela 6. Percentagens de conversão, calculadas por RMN, na reação de Diels-Alder de **6** com **7** em soluções aquosas de diferentes sais inorgânicos em diferentes concentrações: efeito do catião.

[Sal] = 0,01 M		[Sal] = 0,05 M		[Sal] = 0,10 M		[Sal] = 0,25 M	
Sal	Conversão (%)	Conversão (%)	Conversão (%)	Conversão (%)	Conversão (%)	Conversão (%)	Conversão (%)
LiCl	52	67	71	71	71	71	71
NaCl	64	64	69	69	73	73	73
KCl	65	69	68	68	78	78	78
CsCl	70	75	81	81	-----	-----	-----

O tempo de reação foi o mesmo para todas as experiências (1 hora) e verificou-se que para a mesma concentração de sal verifica-se em geral um aquecimento mais rápido para as reações que ocorrem em soluções contendo os catiões de maior tamanho como o Cs^+ e K^+ , havendo uma diferença mínima entre estes dois. Estes catiões apresentam valores de mobilidade próximos entre si e mais elevados do que caso do lítio e sódio. Assim, a velocidade de aquecimento aumenta à medida que aumenta o raio e a mobilidade do catião. Isto verifica-se para baixas concentrações ($c = 0,01 \text{ M}$), contudo para concentrações mais elevadas ($0,10 \text{ M}$ e $0,25 \text{ M}$) não se registam diferenças significativas, sendo a velocidade de aquecimento praticamente igual para todos os sais. Isto deve-se provavelmente ao facto de as soluções já se encontrarem muito saturadas levando a uma diminuição do poder de solvatação, ou seja, o sal não fica todo dissolvido.

No que diz respeito à potência e à intensidade de corrente, verificam-se diferenças na potência fornecida à reação e na intensidade de corrente obtida dependendo do catião. Para a mesma concentração, a intensidade e, portanto, a potência, (uma vez que $P = I \times U$, em que I = intensidade de corrente e U a tensão em volt) é maior para os catiões de maior tamanho e de maior mobilidade, sendo pequena a diferença entre as soluções contendo o K^+ e o Cs^+ .

No que se refere à percentagem de conversão (calculada por RMN) verifica-se que aumenta com o aumento da concentração para todos os sais e parece haver uma indicação de que aumenta com o aumento do tamanho do catião uma vez que para todas as concentrações a percentagem de conversão é maior em soluções aquosas de CsCl. Isto poderá ser explicado pelo aumento do efeito hidrofóbico. Em anexo é apresentado o espectro do cicloaduto obtido **8** (Figura A1).

Seguidamente fizeram-se às experiências para testar o efeito do anião na mesma reação de Diels-Alder. Esta foi efetuada em água com adição de diferentes solutos iônicos (sais) (NaCl, NaBr, NaI, NaClO₄). Os resultados são apresentados na **figura 6** e na **tabela 7**.

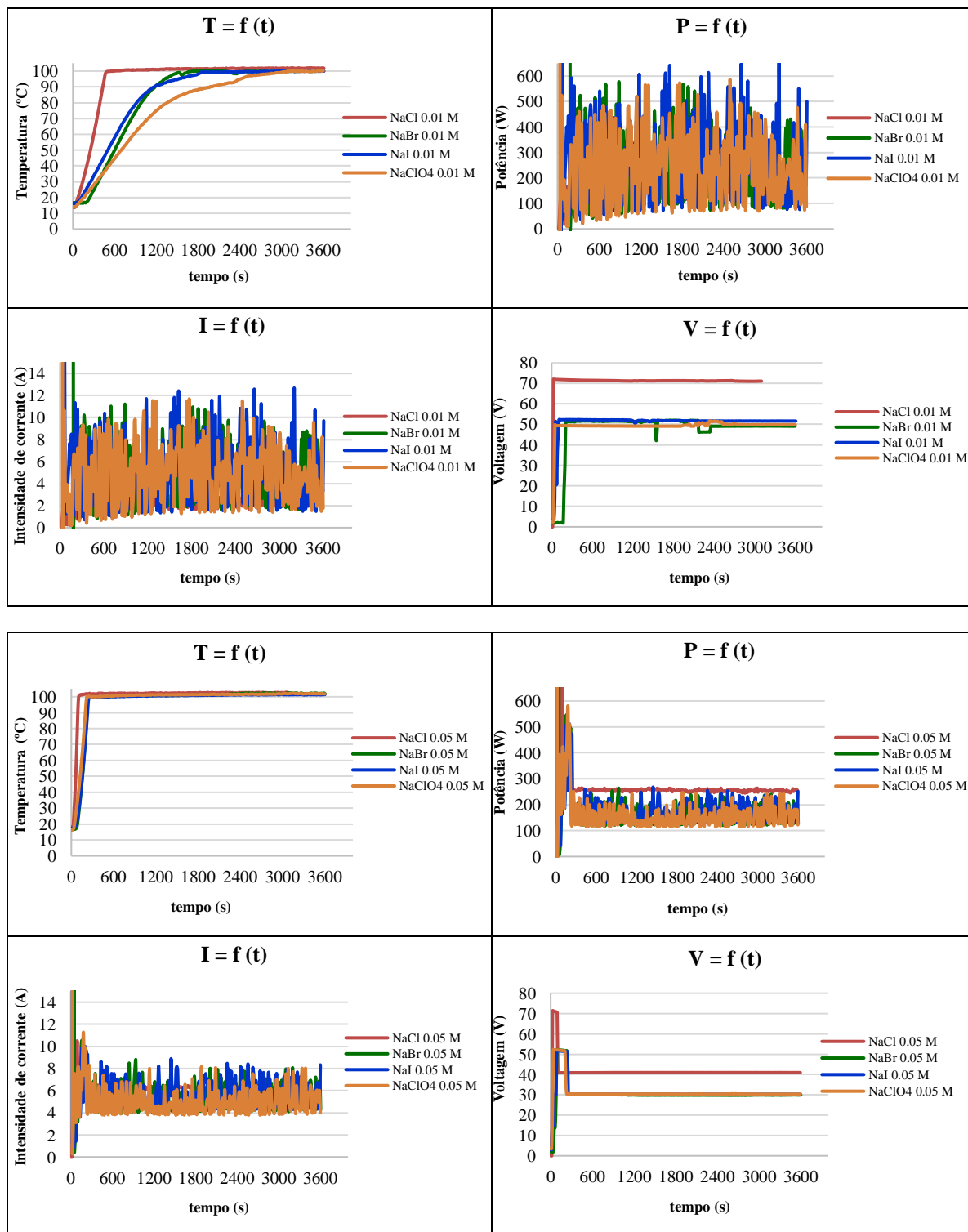


Figura 6. Perfil de aquecimento da reação de Diels-Alder em soluções aquosas de diferentes sais inorgânicos (NaCl, NaBr, NaI e NaClO₄), em diferentes concentrações (entre 0,01-0,10 M).

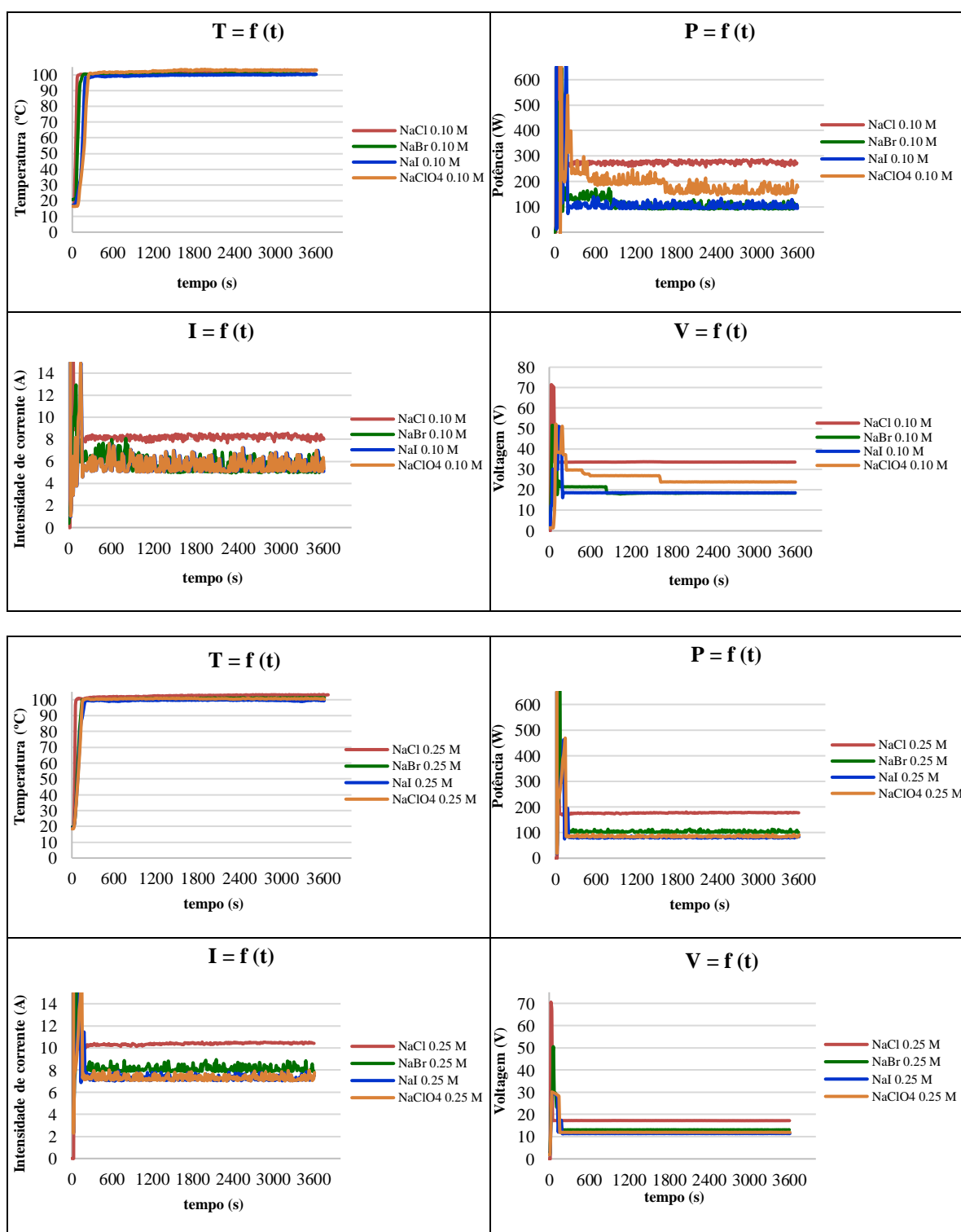


Figura 6. Perfil de aquecimento da reação de Diels-Alder em soluções aquosas de sais inorgânicos (NaCl, NaBr, NaI e NaClO₄) em diferentes concentrações (entre 0,01-0,10 M) (continuação).

Tabela 7. Percentagens de conversão, calculadas por RMN, na reação de Diels-Alder de **6** com **7** em soluções aquosas de diferentes sais inorgânicos em diferentes concentrações: efeito do anião.

[Sal] = 0,01 M		[Sal] = 0,05 M	[Sal] = 0,10 M	[Sal] = 0,25 M
Sal	Conversão (%)	Conversão (%)	Conversão (%)	Conversão (%)
NaCl	52	67	71	71
NaBr	22	52	42	42
NaI	42	49	46	31
NaClO ₄	44	55	64	36

Perante estes resultados verifica-se que para a mesma concentração de sal parece haver um aquecimento mais rápido para as reações que estão em soluções contendo os aniões de menor tamanho como o Cl⁻. Este comportamento verifica-se para as concentrações mais baixas (0,01 M), contudo para concentrações mais elevadas (0,10 M e 0,25 M) não se registam diferenças significativas, sendo a velocidade de aquecimento praticamente igual para todos os sais, de modo semelhante ao que já se verificou nos resultados dos testes com os cátions. Como explicado anteriormente, este comportamento deve-se, provavelmente ao facto de as soluções já se encontrarem muito saturadas levando a uma diminuição do poder de solvatação, ou seja, o sal não fica todo dissolvido.

No que diz respeito à potência e à intensidade de corrente, não parece existir uma correlação entre o tamanho do anião e estes valores. Embora para $c = 0,10$ M, as potências e intensidades de corrente para os aniões Cl⁻ e ClO⁻ apresentem valores mais próximos entre si.

No caso da percentagem de conversão não se verifica uma correlação direta entre o tamanho dos aniões e a percentagem de conversão sendo que, as percentagens de conversão mais elevadas foram obtidas sempre para o anião Cl⁻ em toda a gama de concentrações testada.

Quando comparados os resultados obtidos entre os cátions e os aniões no que diz respeito à percentagem de conversão, verifica-se que estas foram mais altas para os testes dos cátions, o que é corroborado pela literatura. Sabe-se que LiCl, NaCl, KCl, MgCl₂ e Na₂SO₄ são sais pró-hidrofóbicos uma vez que aumentam o efeito hidrofóbico favorável à

reação. Por outro lado, Cl^- , Br^- , SCN^- , ClO_4^- são considerados aniões *salting-in*, expressão que se refere ao efeito que o aumento da força iônica de uma solução leva ao aumento da solubilidade de alguns solutos (por exemplo, compostos orgânicos), e, portanto, conduzem a uma diminuição do efeito hidrofóbico levando a uma percentagem de conversão menor.^[64]

Por outro lado está também descrito na literatura que os efeitos dos catiões aparentam ser muito mais fortes do que os efeitos dos aniões no rendimento da reação.^[65]

As experiências seguintes tiveram como finalidade perceber o efeito do tipo de onda e da frequência escolhida no perfil de aquecimento e no resultado da reação. Neste estudo optou-se por efetuar a reação numa solução de NaCl e em duas concentrações diferentes (NaCl 0,01 M e NaCl 0,05 M). Foram escolhidas estas concentrações porque foi nestes valores de concentração que as diferenças observadas foram mais evidentes. Na **figura 7** podem ser observados os perfis de aquecimento destas soluções em comparação com as soluções de NaCl 0,10 M e 0,25 M e apresentam-se os gráficos obtidos usando diferentes tipos de onda [quadrada (OQ), triangular (OT) e sinusoidal (OS)] e diferentes frequências (1 kHz, 5 kHz, 10 kHz, 15 kHz, 20 kHz e 25 kHz). Na **tabela 8** são apresentadas as percentagens de conversão obtidas nas diferentes condições reacionais estudadas.

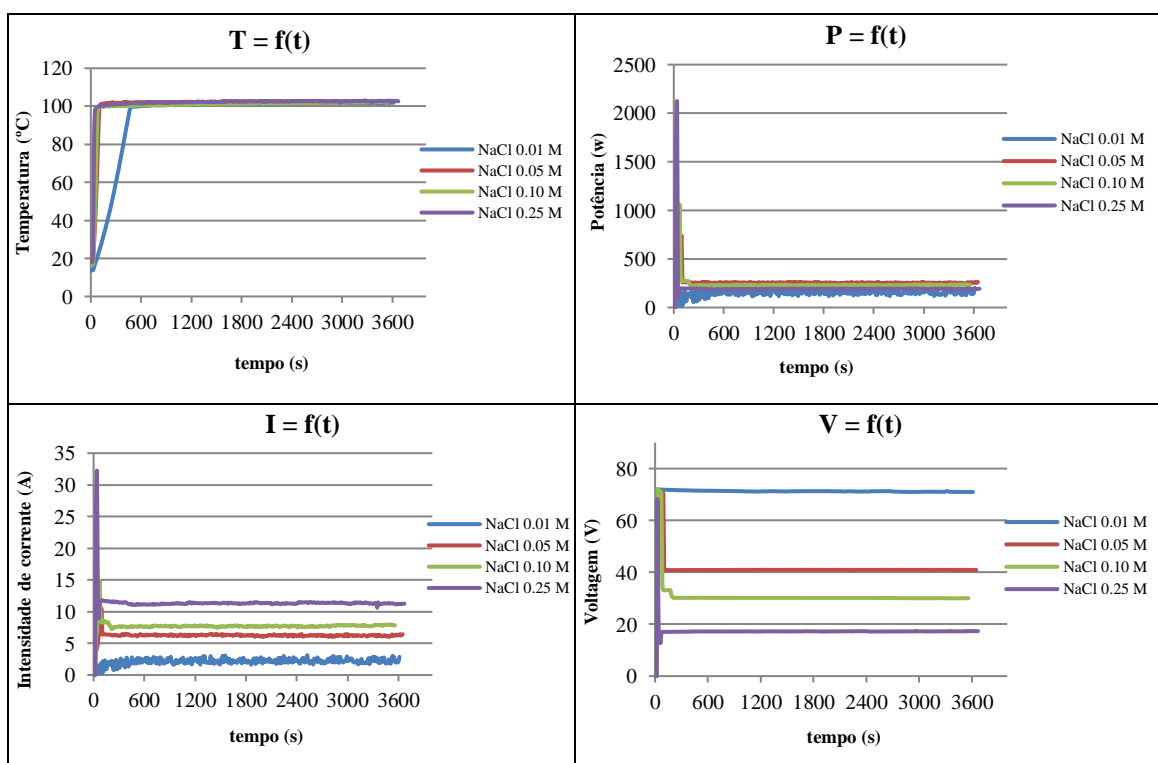


Figura 7. Perfil de aquecimento da reação de Diels-Alder de **6** com **7** em soluções aquosas de NaCl de diferentes concentrações, usando diferentes tipos de onda e diferentes frequências.

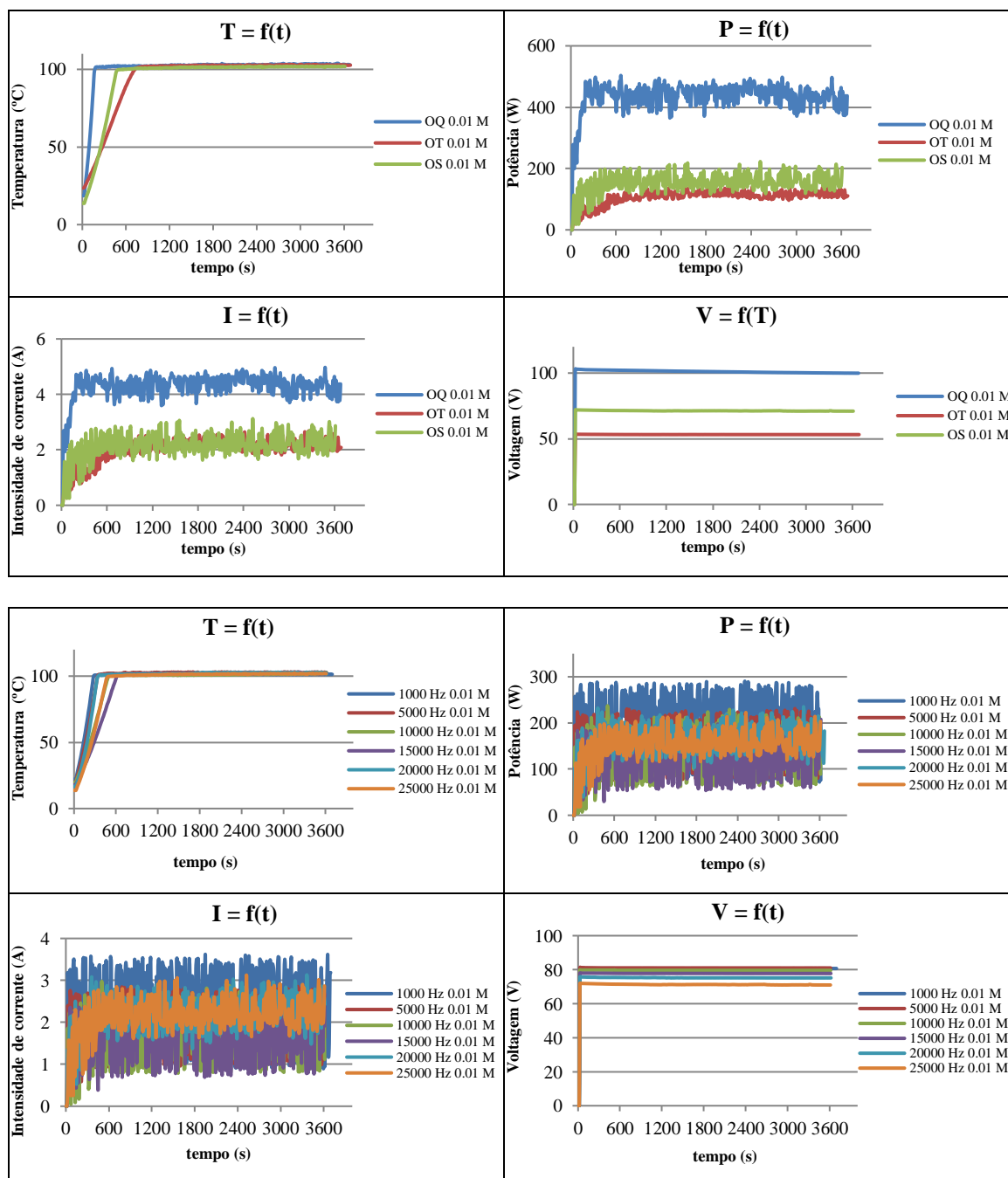


Figura 7. Perfil de aquecimento da reação de Diels-Alder de **6** com **7** em soluções aquosas de NaCl de diferentes concentrações, usando diferentes tipos de onda e diferentes frequências (continuação).

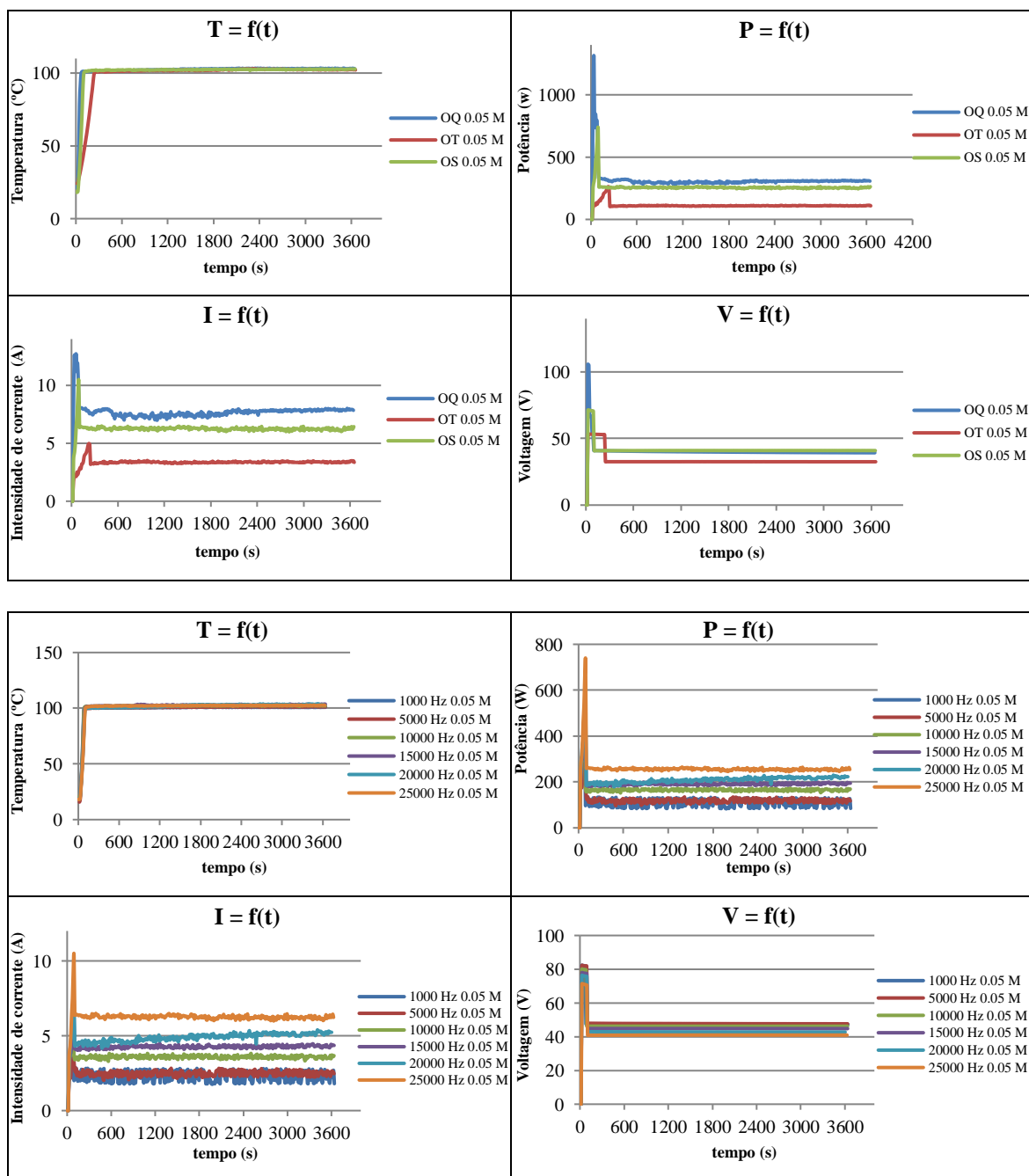


Figura 7. Perfil de aquecimento da reação de Diels-Alder de **6** com **7** em soluções aquosas de NaCl de diferentes concentrações, usando diferentes tipos de onda e diferentes frequências (continuação).

Tabela 8. Percentagens de conversão, calculadas por RMN, na reação de Diels-Alder de **6** com **7**, em soluções aquosas de NaCl 0,01 M e 0,05 M, usando diferentes tipos de onda e diferentes frequências.

Concentração	[NaCl] = 0,01 M	[NaCl] = 0,05 M
Tipo de Onda		
Quadrada	77	84
Sinusoidal	76	73
Triangular	64	80
Frequência (kHz)		
1	72	71
5	71	80
10	73	83
15	69	81
20	79	74
25	76	73

Para as reações que ocorrem em meios com menor força iônica como é o caso das soluções com [NaCl] = 0,01 M verificou-se que a onda quadrada é a mais eficiente em termos de velocidade de aquecimento, enquanto a onda triangular é a menos eficiente. Este resultado mostra que se pode trabalhar a potências diferentes consoante o tipo de onda usado.

No caso das reações que ocorrem em soluções com força iônica cinco vezes superior ([NaCl] = 0,05 M) a eficiência da onda sinusoidal em termos de velocidade de aquecimento é semelhante à da onda quadrada. Nestas condições a onda triangular continua a ser a menos eficiente.

Quanto à potência e intensidade de corrente, para meios com fraca concentração iônica ([NaCl] = 0,01 M) conseguem-se potências e intensidades de corrente bastante mais elevadas usando a onda quadrada relativamente às ondas sinusoidal e triangular, sendo que esta origina potências e intensidades mais baixas. Com o aumento da concentração iônica os valores de potência e intensidade conseguidos usando a onda sinusoidal são próximos dos valores obtidos usando a onda quadrada, e a onda triangular origina valores mais baixos de potência e intensidade de corrente.

Relativamente à tensão para meios com menor concentração iónica obtêm-se tensões muito mais elevadas usando a onda quadrada (cerca de 100 V) e menores tensões para a onda sinusoidal (cerca de 70 V) e para a onda triangular (cerca de 50 V). Para as reações em meios com maior concentração iónica verificou-se que os valores da tensão eram semelhantes para a onda quadrada e sinusoidal, mas menores para a onda triangular.

No que diz respeito à percentagem de conversão (calculada por RMN) não se verificaram diferenças muito significativas, entre os três tipos de onda, passíveis de serem discutidas. Apesar de para a mesma concentração a onda quadrada permitir obter maior velocidade de aquecimento, maior potência e intensidade de corrente, optou-se por usar a onda sinusoidal na generalidade das nossas experiências porque, com este tipo de onda têm-se menores intervalos de polarização do que na onda quadrada devido aos patamares que este tipo de onda apresenta. Obviamente a onda triangular não foi escolhida pelo facto do aquecimento ser claramente menos eficiente quando se usa este tipo de onda.

Quanto às diferentes frequências testadas verificou-se que em relação à velocidade de aquecimento as diferenças são mais notórias para as reações que ocorrem na presença de concentrações iónicas mais baixas ($[\text{NaCl}] = 0,01 \text{ M}$) e neste caso a velocidade de aquecimento foi maior para as frequências 1, 5 e 20 kHz e menor para 15 kHz. A frequência escolhida para a operação do aparelho em condições rotineiras foi 25 kHz uma vez que nos permite garantir uma diminuição em grande escala de fenómenos de eletrólise e esta frequência apresentou valores médios de velocidade de aquecimento. Para a mesma concentração esta frequência origina valores médios de intensidade de corrente e consequentemente de potência em comparação com os valores obtidos para as outras frequências. No caso da $[\text{NaCl}] = 0,05 \text{ M}$ não se registam diferenças significativas na velocidade de aquecimento, porém os valores de intensidade e potência são um pouco mais altos para a frequência de 25 kHz e diminuem com a diminuição da frequência. Além disso, para 25 kHz numa solução de NaCl 0,05 M a tensão é mais baixa do que para as outras frequências, o que é benéfico porque diminui a necessidade de rigidez dielétrica dos materiais usados na construção do reator. Relativamente à percentagem de conversão verifica-se um aumento com o aumento da concentração iónica para toda a gama de frequências, mas não sofre variações significativas com o aumento das frequências.

2.1.5. Comparação entre o aquecimento ôhmico, aquecimento por micro-ondas e aquecimento clássico: “Proof of concept”

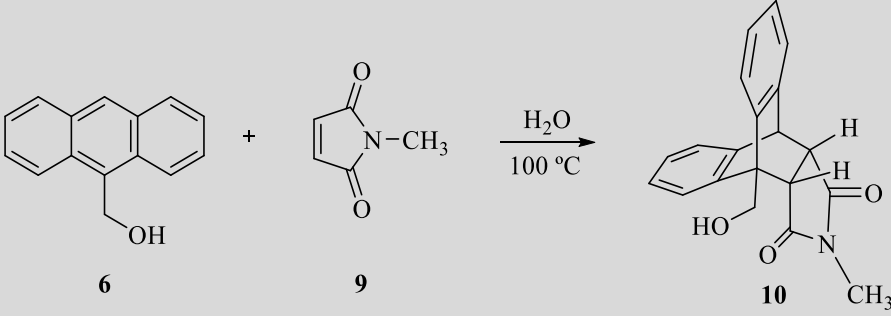
Com o objetivo de avaliar os benefícios do AO relativamente aos métodos de aquecimento vulgarmente usados em síntese orgânica, que são o AC e o aquecimento por MO, foram selecionadas quatro reações modelo: a) uma reação de Diels-Alder, b) uma substituição nucleofílica, c) uma reação de *N*-alquilação e d) uma reação de acoplamento carbono-carbono, mais concretamente uma reação de Suzuki-Miyaura. Estas reações foram efetuadas em condições semelhantes (quantidades molares, solventes e temperaturas usados foram iguais) usando os três métodos de aquecimento e são reações já descritas na literatura com mecanismos reacionais bem conhecidos. A comparação entre os resultados obtidos usando os três métodos de aquecimento permitiram tirar conclusões acerca da eficiência do aquecimento ôhmico.

a) Reação de Diels-Alder do 9-(hidroximetil)antraceno com a *N*-metilmaleimida

A reação de Diels-Alder é uma das reações mais empregues na síntese orgânica para a obtenção de compostos cíclicos de seis lados. Em 1980, Rideout e Breslow relataram que poderia ser alcançada uma excelente seletividade por determinadas reações de Diels-Alder, quando realizadas em soluções aquosas diluídas.^[25c, 26, 66] Entretanto, outras reações de Diels-Alder foram realizadas com sucesso em água, permitindo em alguns casos, obter maior rendimento e maior seletividade.^[25e, 67] Devido à ampla aplicação desta reação, a cicloadição de Diels-Alder do 9-(hidroximetil)antraceno (**6**) com *N*-metilmaleimida (**9**) foi escolhida como o primeiro modelo de reação para testar no AO e comparar os três métodos de aquecimento: AC (banho de parafina), MO e AO. Os resultados estão resumidos na **tabela 9**.

Verificou-se que o cicloaduto esperado **10** foi obtido com o rendimento mais elevado usando o AO como método de aquecimento (80%) em apenas 2 minutos de reação. O tempo de reação utilizado no aquecimento por MO foi o mesmo, mas comparativamente com o AO, no aquecimento por MO o produto pretendido foi obtido com um rendimento relativamente mais baixo (53%).

Tabela 9: Resultados obtidos na reação de Diels-Alder do 9-(hidroximetil)antraceno (**6**) com a *N*-metilmaleimida (**9**) em AC, MO e AO.

				
Entrada	Método de Aquecimento	Escala (mmol)	Tempo de reação (min) ^[a]	Rendimento (%) ^[b]
1	AC	0,47	15	57
2	MO ^[c]	0,47	2	53
3	AO ^[d]	0,47	2	80

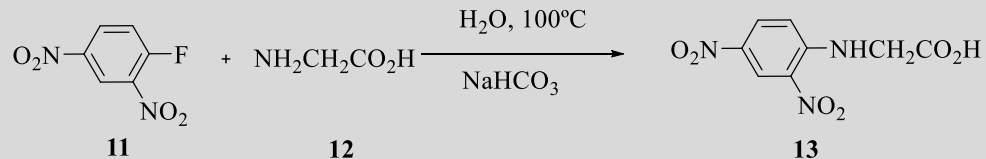
[a] O tempo de reação é definido como o período de tempo em que a mistura reacional é mantida à temperatura máxima de reação especificada. [b] Rendimento de produto puro após a filtração. [c] Micro-ondas usado: CEM Discover Labmate

b) Reação de substituição nucleofílica do 2,4-dinitrofluorobenzeno com a glicina

Os haletos de arilo têm baixa reatividade para reagentes nucleofílicos como OH, OR, NH₃ e CN⁻, portanto, este tipo de reação exige normalmente várias horas à temperatura ambiente, para dar um rendimento satisfatório.^[55-57, 68] Na tentativa de desenvolver um processo de aquecimento mais eficiente e comparar com os outros dois métodos de aquecimento mais utilizados, fez-se reagir o 2,4-dinitrofluorobenzeno (**11**) com a glicina (**12**) em água a 100°C, para originar α -*N*-aril-aminoácidos (**13**).^[69] Os resultados obtidos estão apresentados na **tabela 10**.

Perante estes resultados verifica-se que não há diferenças significativas entre os três métodos. O AO apresenta resultados de rendimento e de tempo de reação semelhantes, em comparação com o aquecimento por MO. Neste caso específico a principal vantagem do AO reside no facto de esta reação poder ser monitorizada visualmente, uma vez que o produto **13** precipita no meio reacional como um sólido amarelo. Também o pode ser em AC, porém o tempo de reação é muito mais prolongado. A cavidade fechada do micro-ondas utilizado não permite essa monitorização visual

Tabela 10: Resultados obtidos na reação de substituição nucleofílica do 2,4-dinitrofluorobenzeno (**11**) com a glicina (**12**) em AC, MO e AO.

				
Entrada	Método de Aquecimento	Escala (mmol)	Tempo de reação (min) ^[a]	Rendimento (%) ^[b]
1	AC	3,7	5	92
2	MO ^[c]	3,7	0,58 ^[d]	86
3	MO ^[c]	3,7	1	91
4	AO	3,7	1	95

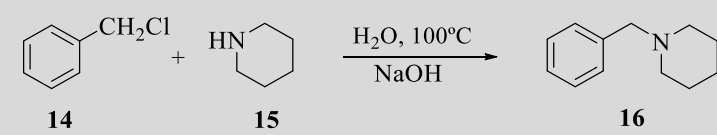
[a] O tempo de reação é definido como o período de tempo em que a mistura reacional é mantida à temperatura máxima de reação especificada. [b] Rendimento de produto puro após a filtração. [c] CEM Discover Labmate. [d] O ensaio de 0,58 min foi efetuado para comparar com a literatura.

c) *N*-alquilação de aminas: reação do cloreto de benzilo com a piperidina

A formação da ligação C-N é uma das transformações mais importantes na síntese orgânica e as aminas são amplamente usadas como intermediários para preparar solventes, produtos químicos, fármacos e catalisadores para polimerização.^[70] Contudo, a reação entre haletos de alquilo (**14**) e aminas (**15**) na presença de base requer longos tempos de reação com baixo rendimento dos produtos desejados.^[71] A fim de verificar e comparar a eficiência dos dois métodos de aquecimento mais comuns (AC e MO) e do AO realizou-se a reação entre cloreto de benzilo e a piperidina na presença de NaOH.^[70] Na **tabela 11** apresentam-se os resultados obtidos.

Estes resultados mostram que o AO é mais eficaz em termos de tempo de reação quando comparado com o AC, mas o produto da reação é obtido com um rendimento inferior quando comparado com o MO. No entanto, ambos os métodos (MO e AO) são mais eficazes em termos de tempo de reação e rendimento do que o AC.

Tabela 11: Resultados obtidos na reação de *N*-alquilação de aminas: reação do cloreto de benzilo (**14**) com a piperidina (**15**) em AC, MO e AO.

				
Entrada	Método de Aquecimento	Escala (mmol)	Tempo de reação (min) ^[a]	Rendimento (%) ^[b]
1	AC	1,14	720	55
2	MO ^[c]	1,14	10	79
3	AO	1,14	10	68

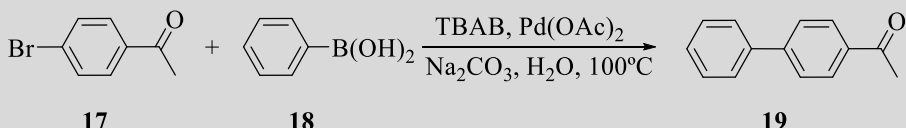
[a] O tempo de reação é definido como o período de tempo em que a mistura reacional é mantida à temperatura máxima de reação especificada. [b] Rendimento de produto puro após a filtração. [c] CEM Discover Labmate.

d) Reação de Suzuki-Miyaura entre o ácido fenilborônico e a 4-bromoacetofenona

A reação de Suzuki é uma das reações mais utilizadas para o estabelecimento seletivo de ligações C-C, em particular para a formação de biarilos, que são estruturas encontradas numa ampla variedade de herbicidas, produtos farmacêuticos e produtos naturais, sendo também úteis na síntese de polímeros e materiais cristalinos líquidos.^[72] Dada a importância deste tipo de reação, efetuou-se a reação de Suzuki-Miyaura da 4-bromoacetofenona (**17**) com o ácido fenilborônico (**18**) usando os três métodos de aquecimento AC, MO, AO e os resultados são apresentados na **tabela 12**.

Usando o mesmo tempo de reação nas três experiências, verificou-se que o rendimento da síntese do biarilo **19** foi melhor no AO.

Tabela 12: Resultados obtidos na reação de Suzuki-Miyaura da 4-bromoacetofenona (**17**) com o ácido arilborônico (**18**) em AC, MO e AO.

				
Entrada	Método de aquecimento	Escala (mmol)	Tempo de reação (min) ^[a]	Rendimento (%) ^[b]
1	AC	10,0	10	54
2	MO ^[c]	10,0	10	51
3	AO	10,0	10	61

[a] O tempo de reação é definido como o período de tempo em que a mistura reacional é mantida à temperatura máxima de reação especificada. [b] Rendimento de produto puro isolado após a filtração. [c] CEM Discover Labmate.

Face aos resultados obtidos, observou-se que em dois casos (na cicloadição de Diels-Alder e na reação de acoplamento de Suzuki-Miyara) os rendimentos obtidos no AO foram superiores aos obtidos em AC e no MO. Na reação de substituição nucleofílica, os rendimentos foram bons e as reações ocorreram em poucos minutos, nos três métodos de aquecimento. No que diz respeito à *N*-alquilação de aminas, foi conseguida uma redução significativa do tempo de reação usando tanto o MO como o AO.

Exceto para a *N*-alquilação de aminas, em todas as outras reações os produtos precipitaram após arrefecimento do meio de reação e foram assim facilmente isolados após filtração, sem a necessidade de recorrer à utilização de solventes orgânicos. O tratamento das águas resultantes pode levar a custos adicionais que não foram considerados neste trabalho.

Com os dados registados durante as sínteses em AO, foram obtidos gráficos da temperatura, potência, intensidade de corrente AC e voltagem em função do tempo. Estes gráficos assim como os espectros correspondentes aos compostos obtidos nestas reações são apresentados em anexo (ver **figuras A2-A11**).

2.1.5.1. Vantagens e limitações do aquecimento ôhmico em síntese química

Com base nas experiências preliminares realizadas podem ser tiradas algumas conclusões relacionadas com as vantagens e limitações do AO, quando comparado com outros métodos de aquecimento, como o AC e o aquecimento por MO, vulgarmente utilizados em síntese orgânica.

Os pontos fortes do AO são:

- a simplicidade do *design* e o baixo custo do reator;
- a sua fiabilidade;
- a sua fácil manutenção e manuseamento;
- a baixa capacidade calorífica e baixa inércia térmica do processo de AO;
- o volume de aquecimento (no processo de AO a transferência de energia depende da impedância elétrica do meio e da voltagem aplicada, pelo que a profundidade de penetração é virtualmente ilimitada);
- o fácil *scale up* do AO diretamente para a escala piloto ou mesmo para a escala industrial.

As principais limitações do AO são:

- a sua aplicação a meios reacionais com baixa impedância, ou seja, alta condutividade, poderá ser mais problemática;
- a falta de conhecimento do processo;
- a necessidade de provar a segurança do processo em termos de procedimentos operacionais;
- necessidade de pesquisa e desenvolvimento adicionais para entender e validar plenamente esta nova tecnologia no que diz respeito ao seu desempenho e segurança quando aplicado a transformações químicas.

3. Reações de acoplamento

3.1. Objetivos

Uma vez testado o funcionamento do reator de AO, efetuando reações em meio aquoso que já estavam reportadas na literatura, o objetivo seguinte foi o desenvolvimento de novas metodologias de síntese orgânica baseadas neste reator e método de aquecimento.

Deste modo, o objetivo deste capítulo consiste no desenvolvimento de uma metodologia para a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona com ácidos borônicos em meio aquoso. Foi escolhida esta reação de acoplamento catalisada por paládio uma vez que, para além de ser uma reação simples, permitia a síntese de novos derivados de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas, compostos potencialmente bioativos e de grande interesse para o nosso grupo de investigação. Por outro lado, o estudo desta reação permitia ainda investigar a possibilidade de reutilizar o catalisador e avaliar o efeito dos elétrodos usados em AO na catálise da reação. Antes de descrever os estudos efetuados em AO, apresenta-se uma breve introdução sobre as 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas e sobre a reação de Suzuki-Miyaura. Seguidamente é apresentada a discussão dos resultados referentes ao desenvolvimento desta metodologia, seguida da discussão da caracterização estrutural dos compostos sintetizados.

Após o desenvolvimento de uma metodologia viável e eficiente para a reação de Suzuki-Miyaura, decidiu-se aplicar a mesma metodologia na síntese de 3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas através da reação de Heck da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona com estirenos, também uma reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio. Sabe-se que o acoplamento de um areno halogenado com o estireno ocorre preferencialmente na posição β do estireno, mas dependendo dos substituintes presentes no estireno e das condições reacionais também pode ocorrer o acoplamento na posição α . Deste modo, o objetivo desta parte do trabalho foi investigar se o AO teria influencia na regiosseletividade da reação de Heck. Este trabalho permitiu identificar e comparar os produtos e resultados obtidos na síntese de 3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas através da reação de Heck em AO e em meio aquoso com os resultados obtidos usando outras metodologias mais convencionais reportadas na literatura. Inicialmente apresenta-se uma breve introdução sobre as 3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas e sobre a reação de Heck. Seguidamente é apresentada a discussão dos resultados referentes a esta parte do trabalho seguido da caracterização estrutural dos compostos sintetizados.

A 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona foi o precursor usado nas reações de acoplamento com ácidos borônicos (Suzuki) e com os estirenos (Heck) o que facilitou a realização deste trabalho. Este reagente não existe comercialmente e teve que ser sintetizado. O método de síntese da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona envolve três passos (ver ponto 3.2.4): i) a síntese da quinolin-4(1*H*)-ona, a partir da 2'-aminoacetofenona por reação com o formato de metilo, ii) iodação da posição 3 da quinolin-4(1*H*)-ona e iii) metilação da posição 1 da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona. Contudo o primeiro passo deste método não é muito eficiente quando se faz a reação em grande escala o que levou a que fosse necessário repetir esta reação várias vezes ao longo deste trabalho.

3.2. Reações de acoplamento cruzado carbono-carbono: síntese de derivados de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas pela reação de Suzuki-Miyaura

3.2.1. Atividade biológica e nomenclatura de quinolin-4(1*H*)-onas

As quinolin-4(1*H*)-onas (**Ia**) (**Figura 8**) constituem uma importante classe de compostos heterocíclicos de nitrogênio,^[73] sendo este núcleo um dos mais comuns em moléculas bioativas.^[74] Enquanto os ácidos quinolin-4(1*H*)-ona-3-carboxílicos são uma das maiores classes de agentes antimicrobianos utilizados em todo o mundo, os derivados substituídos de quinolin-4(1*H*)-ona têm mostrado uma vasta gama de diferentes aplicações farmacológicas,^[75] como, por exemplo, atividade anti-inflamatória, antitumoral,^[76] ansiolítica,^[77] anti-isquêmica,^[78] e antiviral.^[79]

Na classe das quinolin-4(1*H*)-onas destacam-se algumas subclasses como as 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas (**IIa**), também denominadas de azoflavonas, que são bem conhecidas pela sua importante atividade anticancerígena,^[80] e alguns derivados apresentaram também algumas das atividades biológicas descritas acima, além de outras como a atividade antibacteriana,^[81] antiplaquetária^[82] e tripanocida.^[83]

As 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas (**IVa**), também denominadas azoisoflavonas são isômeros das 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas (**IIa**) e também demonstraram possuir propriedades biológicas importantes, tais como atividade inibidora da tirosina EGFR kinase,^[84] atividade inibidora da glicoproteína P,^[85] importante atividade citotóxica e seletiva contra linhas de

células de cancro humanas,^[86] e também uma atividade antiplaquetária extremamente elevada.^[82] Recentemente os grupos de investigação de Kyle, Manestsch e Riscoe demonstraram que as quinolin-4(1*H*)-onas substituídas na posição 3 exibem atividade antimalária em concentrações nanomolares.^[87] Por outro lado, Kuo e colaboradores descobriram que a 3-fenilquinolin-4(1*H*)-ona tem um excelente efeito inibidor da agregação de plaquetas, superior à da indometacina e à aspirina, que são bem conhecidos pela sua potente atividade antiplaquetária.^[82]

No passado, apesar da analogia estrutural com as isoflavonas (**Vb**), as azoisoflavonas receberam menor atenção a nível sintético. No entanto, na sequência dos estudos efetuados recentemente sobre as suas propriedades biológicas, a síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas tem recebido um crescente interesse da comunidade científica. Na **figura 8** estão representadas as estruturas e sistema de numeração de alguns derivados de quinolin-4(1*H*)-onas e de 4*H*-cromen-4-onas.

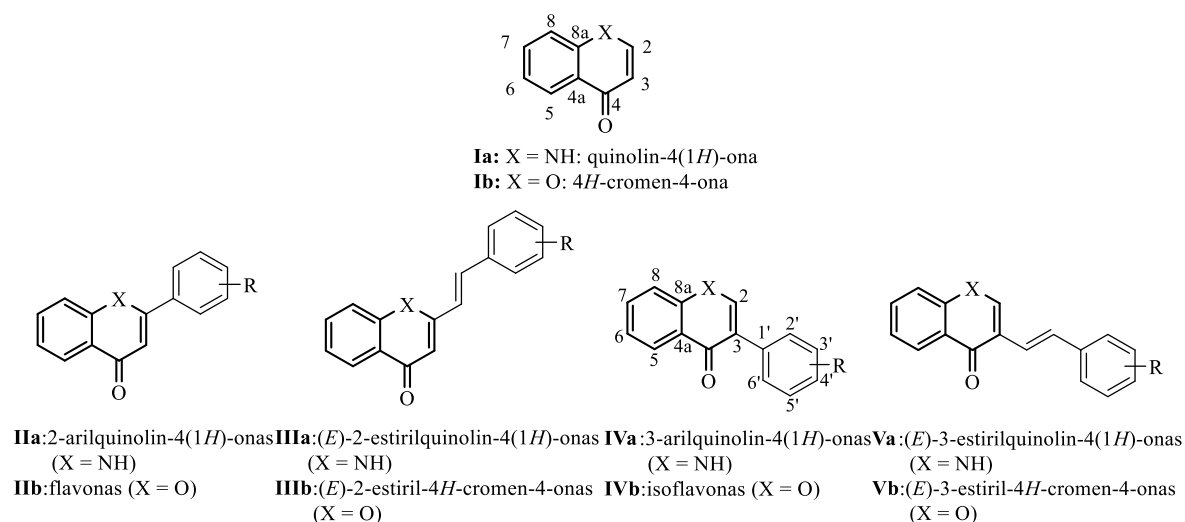


Figura 8. Estrutura e numeração de alguns derivados de quinolin-4(1*H*)-onas e de 4*H*-cromen-4-onas.

As quinolin-4(1*H*)-onas, 4-quinolonas ou simplesmente quinolonas são heterociclos azotados formados por uma unidade benzo- γ -piridona, ou seja, uma γ -piridona *orto*-fundida com um anel benzénico. No caso das 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas, a unidade estrutural de quinolin-4(1*H*)-ona (benzo- γ -piridona), encontra-se substituída na posição 3 por um grupo arilo.

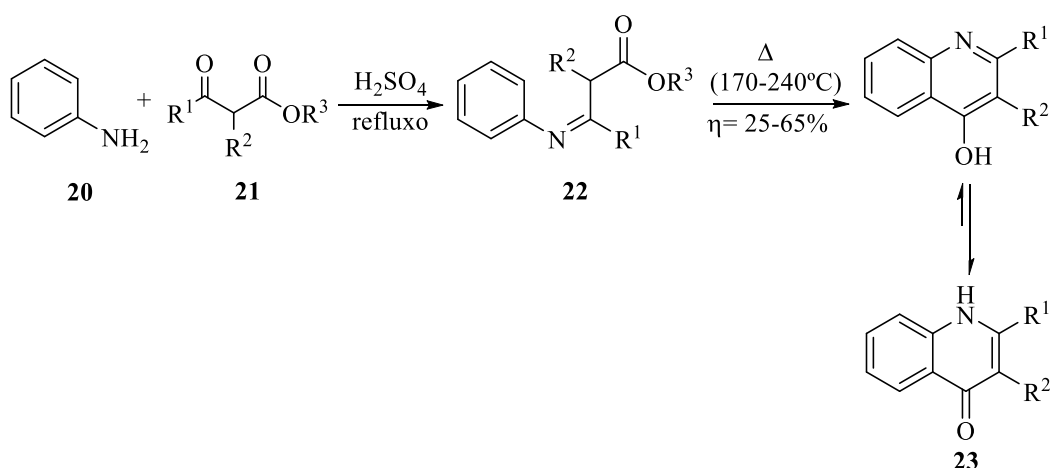
A numeração utilizada é a representada na **figura 8** na estrutura **IVa** e atribuiu-se o número 1 ao nitrogénio. Sempre que o hidrogénio ligado ao átomo de nitrogénio for

substituído por um grupo, ao atribuir-se um nome à estrutura, a referência a esta substituição é precedida do número 1 e não da letra *N*.

3.2.2. Métodos de síntese de arilquinolin-4(1*H*)-onas mais comuns

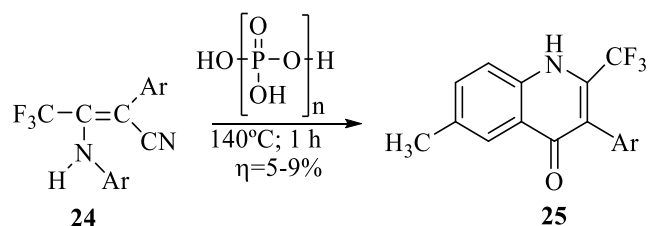
Com o objetivo de melhorar as propriedades farmacológicas das quinolin-4(1*H*)-onas, têm-se efetuado consideráveis modificações no anel benzenóide (posições C-5 a C-8), sendo as modificações no anel piridinona (posições C-2 a C-4) menos frequentes.

Na literatura encontram-se alguns derivados de quinolin-4(1*H*)-onas contendo grupos arilo nas posições 2- ou 3- e derivados dissustituídos nas posições 2 e 3. De entre os métodos mais comuns de síntese de quinolin-4(1*H*)-onas 3- ou 2,3-dissubstituídas destaca-se a ciclização de Conrad-Limpach para a preparação de quinolin-4-(1*H*)-onas (**23**) substituídas nas posições 2 ou 2,3 envolvendo β-cetoésteres (**21**) e anilinas (**20**) como materiais de partida (**Esquema 4**).^[88]



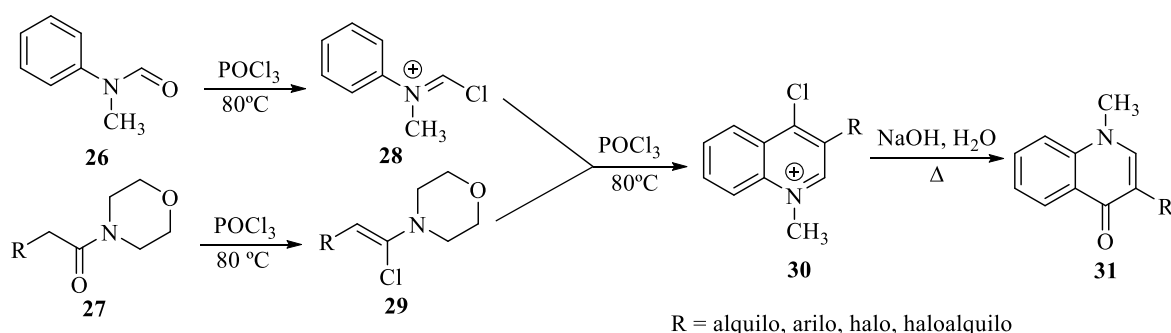
Esquema 4. Síntese de quinolin-4-(1*H*)-onas substituídas nas posições 2 e 3 (**23**) pela reação de Conrad-Limpach (adaptado de ^[88]).

Outros métodos descritos para preparar quinolin-4(1*H*)-onas substituídas na posição 3 envolvem: i) a ciclização de 2-aryl-3-arylamino-4,4,4-trifluoro-2-butenenitrilos (**24**) com ácido polifosfórico (**Esquema 5**).^[89]



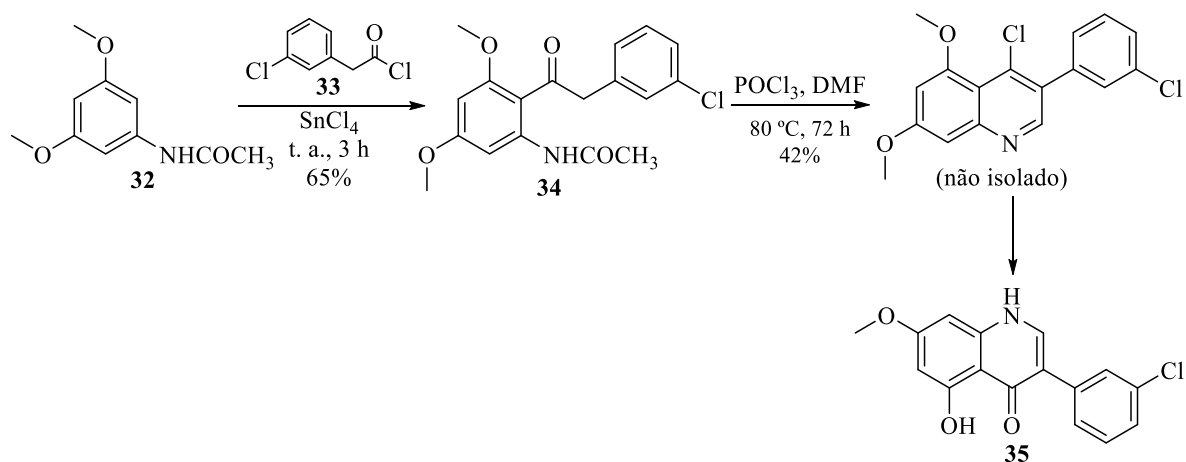
Esquema 5. Síntese de 3-arylquinolin-4(1H)-onas (**25**) por ciclização de 2-aryl-3-aryl-amino-4,4,4-trifluoro-2-butenenitrilos (**24**) com ácido polifosfórico (adaptado de ^[89])

ii) a reação de Vilsmeier de *N*-metilformanilida (MFA) (**26**) com amidas (**27**) em POCl₃ seguida de *workup* alcalino;^[90]



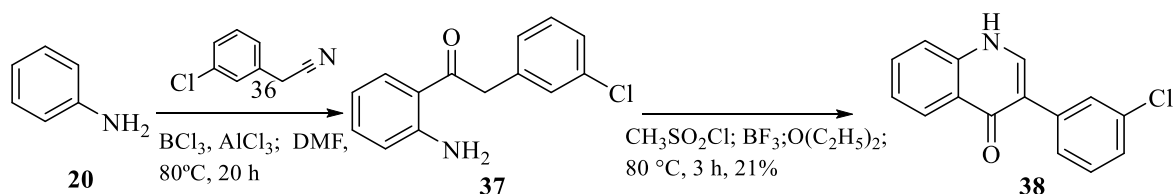
Esquema 6. Síntese de quinolin-4(1H)-onas substituídas na posição 3 pela reação de Vilsmeier (adaptado de ^[90]).

iii) a alquilação de Friedel-Crafts da acetamida **32** com o cloreto de 3-clorofenilacetilo (**33**) com formação da cetona **34**, seguida de ciclização em condições modificadas de Vilsmeier-Haack (POCl₃, DMF) originando diretamente a 3-arylquinolin-4(1H)-ona (**35**) em rendimentos moderados (**Esquema 7**).^[84]



Esquema 7. Síntese da 3-arylquinolin-4(1H)-ona (**35**) em condições modificadas de Vilsmeier-Haack. (adaptado de ^[84]).

iv) a alquilação de Friedel-Crafts da anilina (**20**) com cianeto de 3-clorobenzilo (**36**) com formação da cetona (**37**) que após ciclização origina a 3-(3-clorofenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**38**).



Esquema 8. Síntese da 3-(3-clorofenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**38**) pela alquilação de Friedel-Crafts da anilina (**20**) com cianeto de 3-clorobenzilo (**36**) com formação da cetona **37** seguida de ciclização.

No entanto, estes métodos requerem procedimentos de purificação complicados e geralmente originam as quinolin-4(1*H*)-onas desejadas com fracos rendimentos, o que justifica a necessidade de encontrar metodologias de síntese deste tipo de compostos mais limpas e eficientes.

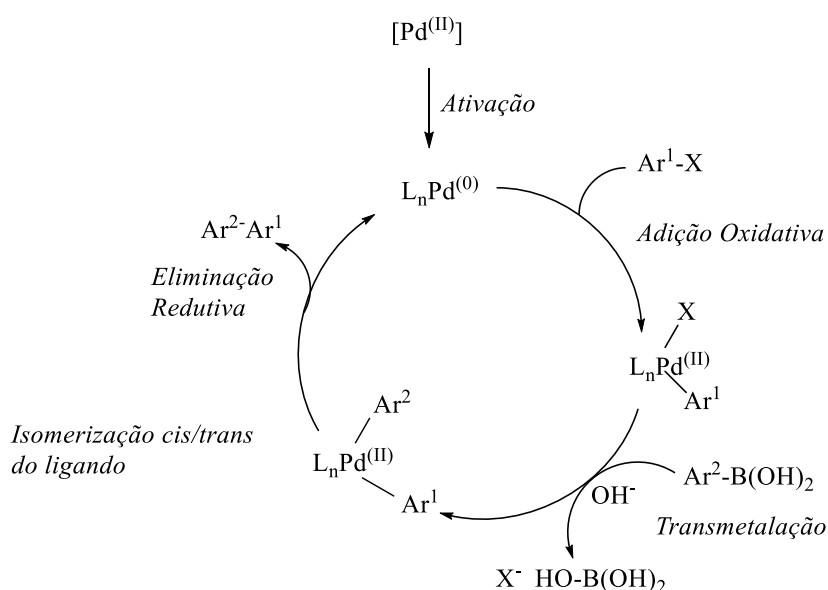
3.2.3. Reação de Suzuki-Miyaura

No âmbito dos nossos estudos sobre a aplicação do AO, em síntese orgânica,^[54, 59] e dos estudos em curso no nosso grupo de investigação sobre a síntese e transformação de quinolin-4(1*H*)-onas,^[91] decidiu-se desenvolver um método de síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas, através da reação de Suzuki-Miyaura. Envolve uma reação de acoplamento cruzado carbono-carbono de 3-iodoquinolin-4(1*H*)-onas *N*-substituídas com ácidos borônicos disponíveis comercialmente, em água em condições de transferência de fase, utilizando o AO como método de aquecimento.

A reação de Suzuki-Miyaura foi relatada pela primeira vez em 1979 e desde então tem recebido muita atenção devido à sua grande versatilidade na formação de ligações C-C.^[92] É uma reação que apresenta vantagens claras mesmo sobre as outras reações de acoplamento catalisadas por paládio,^[93] tais como: (i) condições de reação suaves; (ii) fácil disponibilidade dos reagentes de organoboro, que por sua vez são inertes à água e a solventes semelhantes, são também inertes ao oxigénio e são termicamente estáveis;^[94] (iii) tolerante a vários grupos funcionais; e (iv) baixa toxicidade dos materiais de partida e subprodutos.^[95]

Estas são algumas das características que têm permitido utilizar esta reação numa ampla variedade de transformações, desde a síntese de produtos farmacêuticos, produtos naturais, materiais funcionais avançados, à síntese de polímeros.^[72a, 92d, 96] A importância e impacto desta reação, em vários campos da química, foi reconhecida com a atribuição em setembro de 2010 do Prêmio Nobel da Química “para acoplamentos cruzados catalisados por paládio em síntese orgânica” a Akira Suzuki, juntamente com Richard F. Heck e Ei-Ichi Negishi.^[97]

A reação de Suzuki-Miyaura ocorre entre um reagente de organoboro e um haleto orgânico ou pseudo-haleto, na presença de um catalisador de paládio e uma base; segue um ciclo catalítico genérico que se inicia com uma adição oxidativa, seguida de transmetalização e por fim de uma eliminação redutiva.^[94] A adição oxidativa ocorre com grupos orgânicos eletrofílicos, na qual o paládio é oxidado através da doação de elétrons para formar a nova ligação de Pd-C. Por outro lado, a transmetalização ocorre com grupos orgânicos nucleofílicos, que são transferidos do boro para o paládio (**Esquema 9**). Esta sequência de reatividade que se complementa entre adição oxidativa e transmetalização permite que dois componentes distintos possam ser acoplados, formando assim a base desta importante metodologia.^[98]



Esquema 9. Mecanismo genérico para a reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura.^[98]

Desde o aparecimento da reação de Suzuki-Miyaura têm sido realizados diversos estudos sobre vários parâmetros da reação, entre os quais o tipo de substratos,^[99] e a temperatura, visando a realização da reação a temperaturas inferiores,^[100] e mais recentemente a redução da quantidade de catalisador necessária.^[101] O reagente de boro

também determina o curso da reação. Inicialmente os reagentes de boro utilizados no acoplamento de Suzuki-Miyaura foram boranos de alcenos e ésteres borônicos, ambos obtidos por meio de hidroboração de alcinos terminais. No entanto, a partir de meados da década de 1980, os ácidos borônicos tornaram-se os reagentes de eleição, especialmente para acoplamentos entre arilos, devido à sua maior reatividade e alta economia atômica. Os ésteres pinacol borônicos também se tornaram populares, especialmente no contexto da borilação de Miyaura.^[98] Ao longo da última década, tem sido desenvolvida uma ampla gama de novos reagentes de boro para a reação de Suzuki, com estabilidades que permitem alargar a aplicabilidade da reação a outros tipos de substratos. Na **figura 9** são apresentados alguns dos reagentes de boro mais utilizados neste tipo de reação.

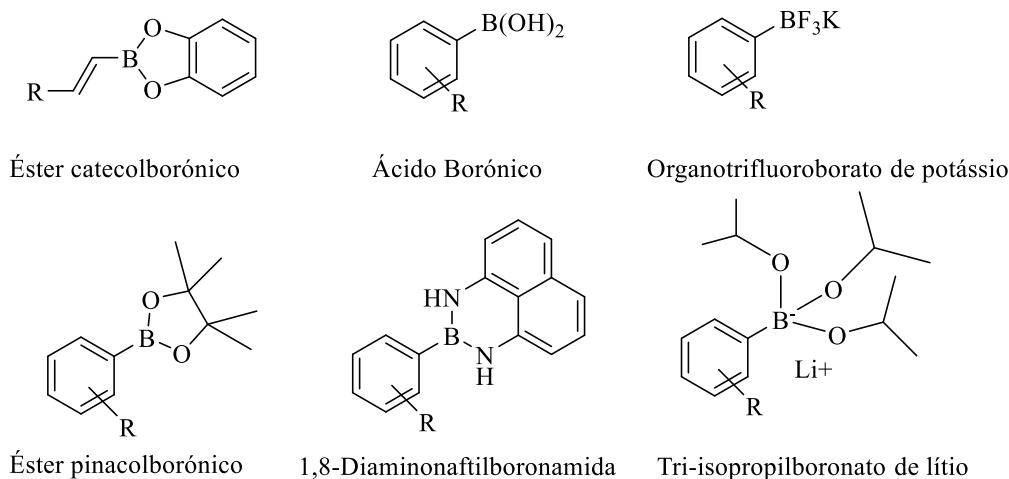
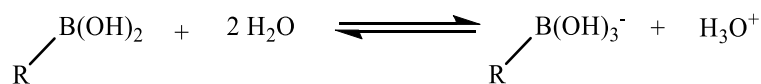


Figura 9. Exemplos de alguns reagentes de boro mais usados nas reações de Suzuki-Miyaura.^[98]

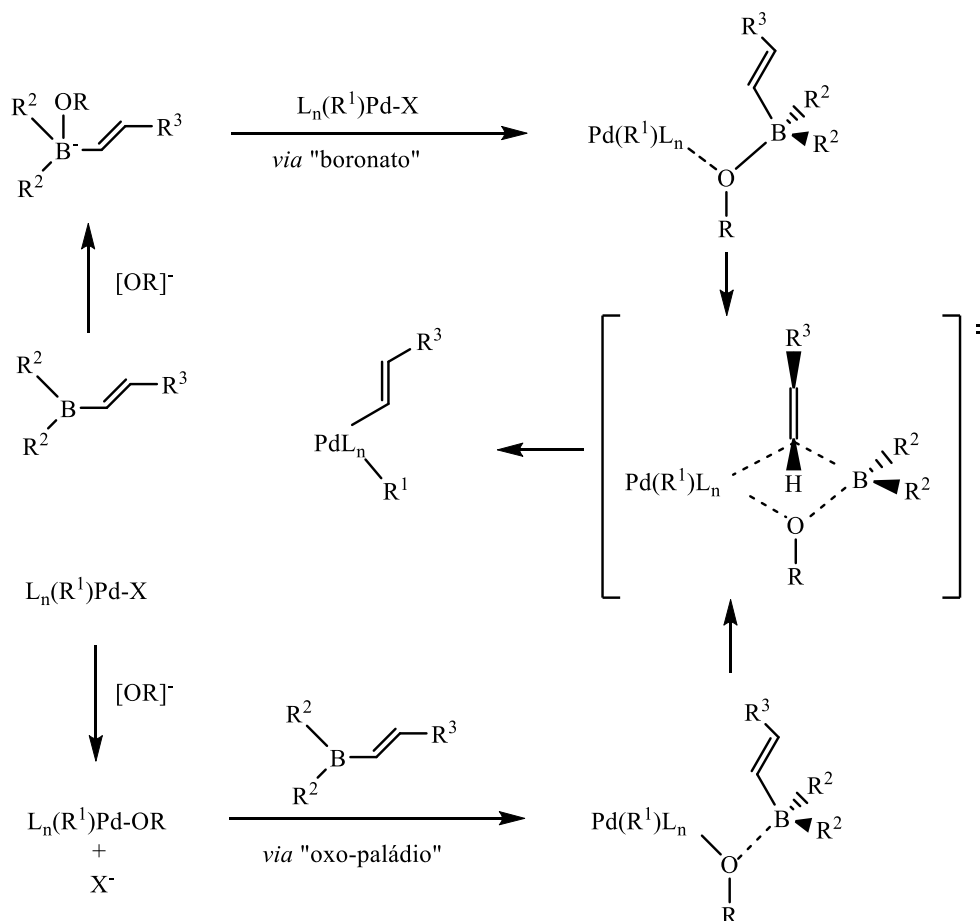
Neste trabalho os reagentes de boro usados foram os ácidos borônicos e o éster pinacolborónico, pelo que em seguida, se descreve de uma forma mais detalhada o seu comportamento na reação de Suzuki-Miyaura.

Os ácidos borônicos foram usados pela primeira vez em 1981 na reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura, e continuam a ser amplamente utilizados. A acidez de Brønsted destes reagentes depende do meio e, em meio anidro, o grupo hidroxilo nas espécies de ácidos borônicos trigonais pode atuar como dador de prótons. No entanto, em meio aquoso, a ionização induzida pelo ácido de Lewis origina um ião hidrónio com formação simultânea de um tri-hidroxiboronato (**Esquema 10**).^[98]



Esquema 10. Acidez de Brønsted induzida por um ácido de Lewis dos ácidos borônicos em solução aquosa.^[98]

No que diz respeito ao mecanismo da reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura em que os reagentes são ácidos borônicos, existe um debate controverso sobre o papel da base no passo da transmetalção, embora todos considerem que representa um papel crucial e essencial neste passo. Alguns grupos de investigação levaram a cabo uma série de estudos computacionais para encontrar a “via” mais favorável, ou seja, a de mais baixa energia.^[102] Devido essencialmente à formação “sem barreira” das espécies boronato sob condições básicas, o consenso geral destes estudos apontou para a reação destas espécies com o complexo de halogeneto, isto é, a via *boronato* (**Esquema 11**).



Esquema 11. Mecanismos possíveis para o passo da transmetalção apresentados por Miyaura e Suzuki em 1985.^[103]

Por outro lado, alguns estudos publicados em 2011, forneceram resultados experimentais convincentes que apontam para o facto de a via *oxo paládio* ser a mais favorecida cineticamente.^[104]

Um destes estudos, elaborado pelo grupo de Amatore e Jutand em 2011, empregou técnicas eletroquímicas para estudar o mecanismo e esclarecer o papel da base.^[104a] Neste estudo foram consideradas quatro possibilidades para o passo da transmetalção, em que a base: a) não desempenha qualquer papel; b) reage inicialmente com o ácido borónico; c) reage inicialmente com o paládio(II); ou d) reage tanto com o ácido borónico como com o paládio(II). Os dados cinéticos obtidos por este grupo indicaram que a única reação que ocorre a uma velocidade significativa é entre o ácido borónico e as espécies de *oxo-paládio*, ou seja, pela via *oxo-paládio*. Estes estudos contradizem os estudos anteriores de Braga e Glaser efetuados em 2006 que defendem a via do *boronato*,^[102] já que as espécies de *oxo paládio* foram formadas rapidamente a partir do complexo de halogeneto, o que está em oposição com a alta barreira energética prevista nos estudos teóricos de 2006. Na presença de um grande excesso de iões brometo (para deslocar o equilíbrio no sentido contrário à formação do complexo de *oxo paládio*), as velocidades de reação encontradas entre as espécies boronato e o complexo de halogeneto foram muito baixas.

Num outro estudo, Hartwig realizou estudos mecanísticos recorrendo a RMN de ³¹P ao invés de técnicas eletroquímicas.^[104b] Neste estudo foram medidas as velocidades de transmetalção estequiométrica entre o complexo halogenado de [PdXAr(PPh₃)₂] e o arilo de tri-hidroxiboronato (via *boronato*), assim como entre o *oxo paládio* e o ácido borónico (via *oxo paládio*), a baixas temperaturas (-30 a -55 °C). A velocidade de transmetalção entre o boronato e o complexo brometo observada foi mais lenta em cerca de quatro ordens de grandeza do que a da transmetalção entre o ácido borónico e o complexo *oxo paládio*.

Noutro estudo, Schmidt mediu a velocidade da reação estequiométrica entre o ácido fenilborónico e uma mistura em equilíbrio de [Pd^{II}(OAc)₂] e a base (NaOAc), recorrendo à espectroscopia de UV,^[104c] a qual foi comparada com a velocidade de reação entre [Pd^{II}(OAc)₂] e uma mistura em equilíbrio de ácido fenilborónico e da base. A formação do bifenilo ocorreu 1,3 a 2 vezes mais rapidamente nas condições em que o ácido borónico neutro foi adicionado à mistura de catalisador e de base, indicando, assim, que a via *oxo paládio* foi também cineticamente favorecida sob condições isentas de fosfina.

Mais recentemente, em 2014 surge um estudo reportado por Lima e Santos,^[105] que não excluindo à partida a possibilidade da formação do complexo *oxo paládio*, estuda a via do *boronato*. Neste estudo realçam o facto, já relatado, de que a reação de acoplamento entre ácidos arilborónicos e haletos de arilo a pH entre 7 e 8,5 é relativamente mais lenta do que a pH entre 9,5 e 11.^[106] Uma vez que o valor de pKa do ácido fenilborónico é 8,8 então pode inferir-se que concentrações mais elevadas de boronato [R-B(OH)_3^-] possam acelerar o passo da transmetalização. Apoiados em dados da literatura, nomeadamente em estudos de espetrometria de massa (ESI-MS) onde foi detetada a presença de espécies $\text{R-Pd}^{\text{II}}\text{-X}$ e de intermediários de boronato em misturas reacionais, mas não foram identificados complexos Pd-OH (*oxo paládio*),^[107] Lima e Santos levaram a cabo estudos usando uma metodologia de competição entre reações de acoplamento, que viabilizam a via do *boronato* como a mais provável, embora não excluindo totalmente a via do *oxo paládio*. As reações efetuadas envolvem a competição de dois ácidos borónicos, R-B(OH)_2 , e/ou os respetivos boratos, R-B(OH)_3^- , com valores de pKa diferentes. Ao ajustarem a quantidade de base utilizada na síntese, a distribuição de equilíbrio de ácidos borónicos e boratos na solução muda de acordo com os valores pKa dos dois reagentes concorrentes, que afeta a proporção de espécies que subsequentemente reagem por transmetalização para conduzir aos produtos finais resultantes do acoplamento. Este ajuste permitiu-lhes inferir que par de espécies competiu mais ativamente pela transmetalização: os dois ácidos borónicos, R-B(OH)_2 , ou os dois respetivos boratos, R-B(OH)_3^- , presentes na mistura reacional inicial. Os resultados obtidos por Lima e Santos não eliminam completamente a possibilidade de tanto o ácido borónico como o borato serem reativos na transmetalização. Contudo, indicam que o borato é mais reativo se a síntese for realizada em misturas de água com solvente orgânico, sob condições e métodos convencionais e que sob tais condições, o papel principal da base na reação de Suzuki-Miyaura é converter o ácido borónico na espécie mais reativa: o organoborato, facilitando a transmetalização com $\text{R-Pd}^{\text{II}}\text{-X}$ como intermediário, sendo esta portanto a via do *boronato*.

Convém realçar que quando se utilizam ácidos borónicos como a fonte de boro no acoplamento de Suzuki, existem reações secundárias que afetam o rendimento do produto desejado. As reações secundárias mais comuns a que os ácidos borónicos estão sujeitos são a desboronação, a oxidação e o homoacoplamento catalisado por paládio.

No contexto de uma química mais sustentável a comunidade científica tem vindo a desenvolver metodologias para realizar reações em sistemas aquosos e a reação de Suzuki-

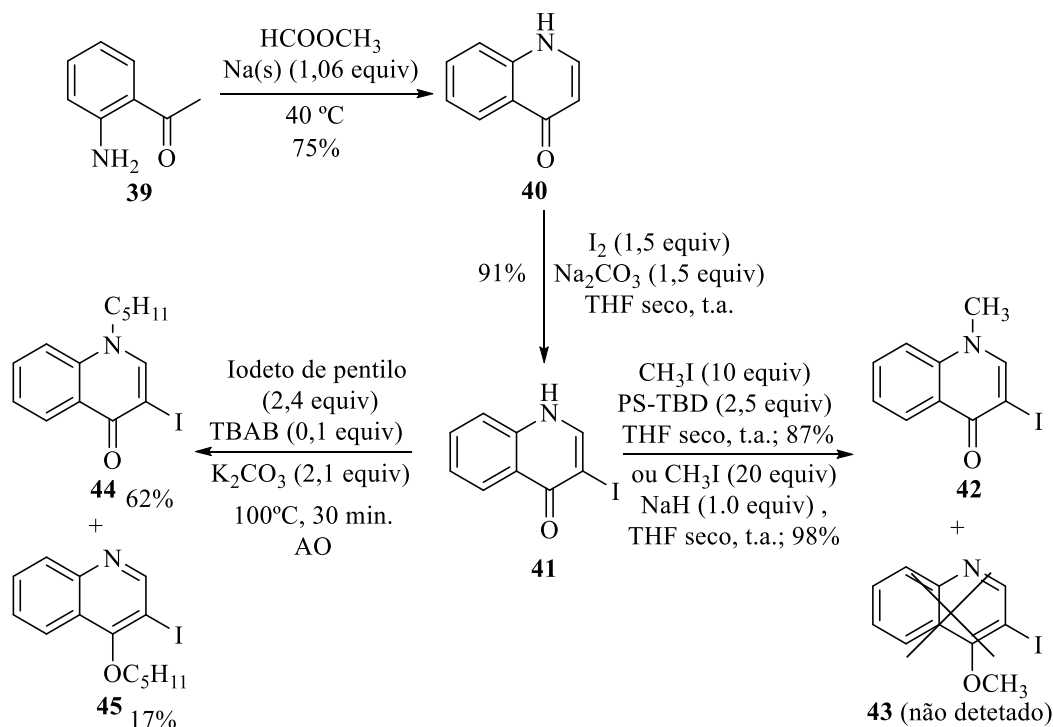
Miyaura não é exceção, tendo vindo a aumentar cada vez mais o número de trabalhos em que a reação de Suzuki é realizada nestas condições.^[1c, 72d, 108]

3.2.4. Síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas através da reação de Suzuki-Miyaura: reagentes de partida e otimização de condições

Com o intuito de desenvolver um método de síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas em água, usando o AO, decidiu-se estudar a reação de Suzuki-Miyaura de 3-iodoquinolin-4(1*H*)-onas *N*-substituídas com diversos ácidos borônicos.

Os ácidos borônicos usados encontram-se comercialmente disponíveis, mas as 3-iodoquinolin-4(1*H*)-onas **42** e **44** foram sintetizadas seguindo a estratégia descrita no **esquema 12**. Seguindo protocolos já descritos^[91b, 91c] para a síntese da quinolin-4(1*H*)-ona **41**, foi efetuada primeiramente a reação da 2'-aminoacetofenona (**39**) com formato de metilo, na presença de sódio metálico a 40°C, e obteve-se a quinolin-4(1*H*)-ona (**40**) com um rendimento de 75%. Seguidamente procedeu-se à iodação na posição C-3 usando iodo molecular em THF seco, na presença de carbonato de sódio à temperatura ambiente, dando origem à 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**41**) com um excelente rendimento (91%). Como se sabe que os derivados iodados, por exemplos os iodoarenos, são mais reativos do que os correspondentes bromoarenos, na reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura,^[74b, 109] optou-se por utilizar a quinolin-4(1*H*)-ona iodada (**41**). A metilação da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**41**) com iodeto de metilo e PS-TBD (poliestireno suportado em 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno) em THF seco originou a 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) com 87% de rendimento. Alternativamente, este composto **42** foi obtido com um rendimento excelente (98%) por metilação com iodeto de metilo em THF seco utilizando hidreto de sódio (NaH) como base, à temperatura ambiente. Ambos os métodos proporcionam seletivamente a 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) pretendida em muito bons rendimentos sem isolamento do correspondente isómero, a 4-metoxiquinolona (**43**). A *N*-alquilação da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (**41**), para introduzir o grupo 1-pentilo, foi efetuada no reator de AO, em água, sob condições de transferência de fase (TBAB), iodeto de 1-pentilo como agente de alquilação e carbonato de potássio como base, a 100°C, durante 30 minutos. Após esse período, a 3-iodo-1-pentilquinolin-4(1*H*)-ona (**44**) foi isolada, por TLC preparativa, com um rendimento de 62%, tendo-se ainda isolado o isómero 3-iodo-4-

pentiloxiquinolína (**45**) com um rendimento de 17%. Nestas condições reacionais este isômero foi isolado devido à existência de um equilíbrio tautomérico entre a quinolin-4(1*H*)-ona e a correspondente 4-hidroxiquinolína (**Esquema 12**) e (**Anexos, Figuras A-12 a A-20**).



Esquema 12. Síntese das 3-iodoquinolin-4(1*H*)-onas **42** e **44** utilizadas na reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura.

Em 2011, Corelli e colaboradores^[74b] relataram a síntese da 3-fenilquinolin-4(1*H*)-ona (**46a**) através da reação de Suzuki-Miyaura da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **42** com o ácido fenilborônico (**18a**) (1,2 equiv) utilizando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalisador (10 mol%), PPh_3 como ligando (30 mol%), na presença de Na_2CO_3 (2,5 equiv, 2,0 M em água), em DME/EtOH (1,5:1), sob irradiação MO, a 70°C durante 5 minutos. A 3-fenilquinolin-4(1*H*)-ona (**46a**) foi obtida com um rendimento isolado de 75%.

Com base neste protocolo, efetuou-se a reação entre a 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) e o ácido fenilborônico (**18a**) (1,5 equiv) em água, a 100°C , usando Na_2CO_3 (1,0 equiv) como base e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%) como catalisador, sob AO utilizando TBAB (0,1 equiv) como catalisador de transferência de fase (CTF). As reações em condições de transferência de fase têm sido reconhecidas, desde há muito tempo, como métodos versáteis em síntese orgânica, na indústria, na academia e na química de processo e são particularmente adequadas quando os substratos são insolúveis no meio reacional como é o

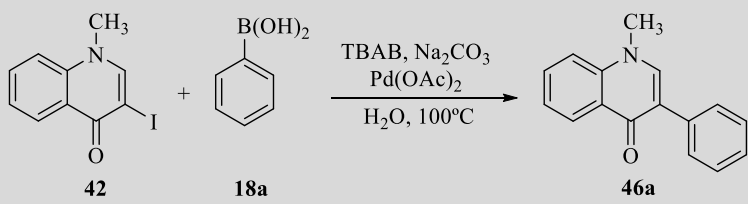
caso das 3-iodoquinolin-4(1*H*)-onas substituídas na posição 1 **42** e **44**.^[110] Nestas condições a 3-fenil-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**46a**) foi obtida com 75% de rendimento após 30 minutos de reação (**Tabela 13, entrada 1**).

Posteriormente, a otimização das condições reacionais levou ao estudo: i) do efeito do uso do CTF (adição de TBAB); ii) do efeito da adição de catalisador de paládio; e iii) do tempo de reação. A base, o solvente (água) e a temperatura utilizada permaneceram inalterados.

Utilizando a reação modelo apresentada na **tabela 13**, as primeiras experiências visaram o estudo do efeito da adição de CTF (**Tabela 13, entradas 1 e 2**). Foi obtido um menor rendimento (61%) sem a adição de CTF (TBAB), demonstrando que o TBAB desempenhou um papel importante na eficiência deste protocolo, em água. Foi possível observar que a solubilidade da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) em água é facilitada na presença de TBAB.

A 3-fenil-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**46a**) foi isolada com muito bom rendimento (80%) quando a reação foi efetuada sem a adição de Pd(OAc)₂ sob AO (**Tabela 13, entrada 3**), mas não foi observada a formação deste produto (**46a**) quando a reação foi realizada sob condições de AC sem adição de Pd(OAc)₂ (**Tabela 13, entrada 4**). Este resultado aponta para a existência de alguma contaminação do meio reacional com catalisador de Pd, provavelmente proveniente dos elétrodos (de aço inoxidável 316) utilizados no AO, no primeiro ensaio, e que esta pequena quantidade de Pd parece ser suficiente para se obter o produto resultante do acoplamento em muito bom rendimento. De facto, quando a reação foi realizada em AC com os mesmos elétrodos imersos no meio reacional, o produto **46a** foi obtido com um rendimento de 60% após 5,5 horas (**Tabela 13, entrada 5**). Realizou-se então a mesma reação em AO, sem adição de Pd(OAc)₂, utilizando dois novos elétrodos que nunca estiveram em contato com o catalisador de paládio e neste caso, o produto **46a** não foi isolado, após 90 minutos de tempo de reação (**Tabela 13, entrada 6**). Como esperado, foi obtido o mesmo resultado quando a reação foi realizada sem a adição de ambos os catalisadores [TBAB e Pd(OAc)₂] (**Tabela 13, entrada 7**).

Tabela 13: Otimização da reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) com o ácido fenilborônico (**18a**), em AC e AO.

					
Entrada	Método de aquecimento	TBAB (equiv)	Pd(OAc) ₂ (equiv)	Tempo (min.)	Rendimento de 46a (%) ^[a]
1	AO	0,1	0,05	30	75
2	AO	---	0,05	30	61
3	AO	0,1	---	30	80
4	AC	0,1	---	240	--- ^[b]
5 ^[c]	AC	0,1	---	330	60
6 ^[d]	AO	0,1	---	90	--- ^[b]
7 ^[d]	AO	---	---	30	--- ^[b]
8	AO	0,1	0,05	15	86
9	AC	0,1	0,05	240	70
10 ^[e]	AC	0,1	---	240	4

[a] Rendimentos isolados. [b] A formação de **46a** não foi observada. [c] Os elétrodos utilizados na entrada 3 foram imersos no meio reacional, sem passagem de corrente elétrica. [d] Foram utilizados elétrodos novos que nunca estiveram em contato com o catalisador de Pd. [e] Os mesmos elétrodos da entrada 9 foram usados e não foi adicionado Pd(OAc)₂ nesta experiência.

Após a realização destes ensaios concluiu-se que as condições ótimas para esta reação requerem a presença de Pd(OAc)₂ (5 mol%), Na₂CO₃ (1,0 equiv) e TBAB (0,1 equiv) como CTF, a 100°C durante 15 minutos. Estas condições levaram à formação do produto **46a** com muito bom rendimento (86%) (**Tabela 13, entrada 8**). Este método conduziu a um melhor rendimento (86%) quando comparado com o rendimento reportado por Corelli e colaboradores para a síntese da 3-fenilquinolin-4(1*H*)-ona (**46a**) (75%). Por outro lado, não foi necessária a presença de PPh₃ ou outra fosfina como ligando, usou-se menor quantidade de catalisador e de base na reação, que ocorre usando exclusivamente água como solvente, o que não acontece no método descrito por Corelli.^[74b]

Com base nos resultados obtidos em AO, pode inferir-se que a rápida rampa de aquecimento (que apresenta uma velocidade média de $2,3\text{ }^{\circ}\text{C s}^{-1}$) no início da reação (**Gráfico 1**) pode ser crucial para os rendimentos elevados que foram obtidos em AO, por oposição ao AC, embora alguns "efeitos eletroquímicos" que podem estar envolvidos na deposição e na solubilização do catalisador de Pd não devem ser excluídos.

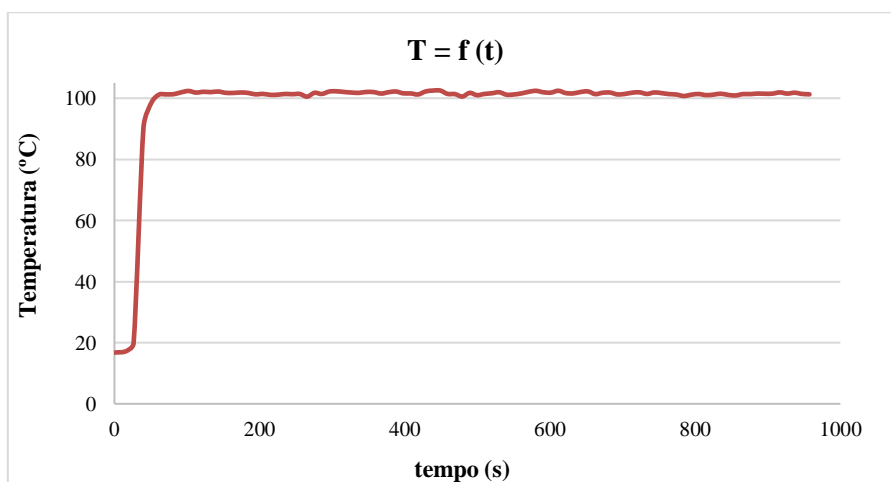
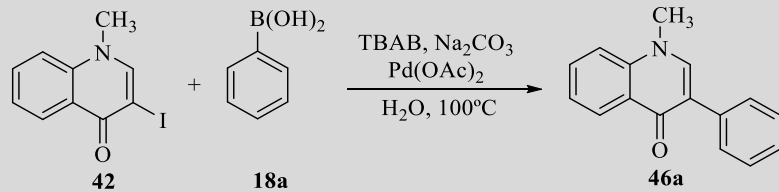


Gráfico 1. Perfil de aquecimento e rampa de aquecimento inicial da reação de Suzuki-Miyaura da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) com o ácido fenilborônico (**18a**).

Para se poder esclarecer melhor esta ideia realizou-se a reação em AC nas condições ótimas encontradas para a reação nos ensaios anteriores (**Tabela 13, entrada 8**), com elétrodos imersos na reação, mas sem passagem de corrente elétrica. A reação foi monitorizada por TLC e após 4 h de tempo de reação o produto de acoplamento **46a** foi isolado com um rendimento de 70% (**Tabela 13, entrada 9**). Em seguida, repetiu-se a reação sem a adição de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, com os elétrodos usados na experiência anterior, imersos no meio reacional, para se inferir se algum catalisador de Pd tinha ficado depositado nos elétrodos e se tal quantidade poderia catalisar eficazmente a reação. Após 4 h, o produto da reação **46a** foi isolado com rendimento de 4% (**Tabela 13, entrada 10**). Estes resultados evidenciam que a deposição do catalisador de Pd nos elétrodos em condições de AC não é tão eficiente como em condições de AO.

Com o objetivo de comparar os três métodos de aquecimento, a reação foi realizada em condições de AC (banho de óleo), sob radiação MO e em AO, os resultados são apresentados na **Tabela 14**.

Tabela 14: Efeito do método de aquecimento na reação de acoplamento da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) com o ácido fenilborônico (**18a**).^[a]

			
Entrada	Método de aquecimento	Tempo (min.)	Rendimento 46a (%) ^[b]
1 ^[c]	AO	15	86
2 ^[d]	MO	15	35 ^[e]
3 ^[d]	MO	30	76
4	AC	15	4 ^[f]

[a] Condições reacionais: 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) (0,28 mmol), ácido fenilborônico (**18a**) (1,5 equiv), Pd(OAc)₂ (5 mol%), Na₂CO₃ (1 equiv), TBAB (0,1 equiv), H₂O (4 mL), 100°C. [b] Rendimento isolado. [c] Reação modelo para comparação. [d] As reações foram realizadas num reator de micro-ondas monomodo sob condições de vaso aberto (temperatura medida utilizando um sensor de infravermelhos do aparelho). [e] Foi recuperado 62% de material de partida. [f] Balão de fundo redondo imerso num banho de óleo a 100°C.

Os resultados mostram que, para um tempo de reação de 15 minutos o AO foi o método de aquecimento mais eficiente e o que conduziu à formação de **46a** com um rendimento mais elevado (**Tabela 14, entrada 1**). Verifica-se ainda que existe uma diferença significativa entre os rendimentos obtidos em AO e nos outros métodos de aquecimento.

Perante estes resultados é importante salientar que na reação em aquecimento com MO o produto **46a** foi obtido com menor rendimento do que em AO, mesmo quando o tempo de reação é prolongado para 30 minutos (**Tabela 14, entradas 2 e 3**). Uma explicação possível para este resultado pode estar relacionada com a elevada velocidade de aquecimento no início da reação em AO, o que pode facilitar a redução de Pd(II) a Pd(0), que é a espécie envolvida no ciclo catalítico da reação de Suzuki. Além disso, é muito provável que os elétrodos utilizados, que contém ferro na sua constituição, contribuam para reduzir facilmente as soluções aquosas de Pd(OAc)₂ ao metal puro Pd(0). A deposição do catalisador de Pd nos elétrodos, em AO, pode por si só reforçar esse fenómeno.

De acordo com a literatura as reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura podem ser catalisadas por uma quantidade de Pd invulgarmente pequena.^[111] De Vries e Reetz mostraram que a reação de Heck pode ser efetuada com a adição de quantidades de

catalisadores de paládio, que denominaram "homeopáticas" (normalmente de 0,01-0,1 mol%), mas observaram que quando se utilizam concentrações muito baixas de metal a velocidade de reação é demasiado baixa para ser prática.^[111a-c] De Vries e colaboradores, mostraram ainda que a utilização de quantidades homeopáticas de Pd na reação de Suzuki-Miyaura com brometos de arilo é também possível.^[111d]

Com base nestes estudos, decidiu-se avaliar o efeito da quantidade de paládio no rendimento da reação modelo, com a finalidade de encontrar o limite inferior da concentração de catalisador de Pd que fosse viável. Os resultados obtidos encontram-se na **tabela 15**.

Os resultados obtidos (**Tabela 15**) demonstram que a formação do produto **46a** não ocorre na ausência de catalisador de Pd (**Tabela 15, entrada 1**) e que para as quantidades consideradas idealmente homeopáticas a reação ocorre com um rendimento muito baixo, mesmo depois de se prolongar o tempo de reação (**Tabela 15, entradas 2 e 3**). No entanto, quando se adicionou 0,5 mol% de catalisador de Pd o rendimento aumentou para 73% (**Tabela 15, entrada 4**) e foram obtidos rendimentos semelhantes usando 1, 3 e 5 mol% de catalisador (**Tabela 15, entradas 5-7**).

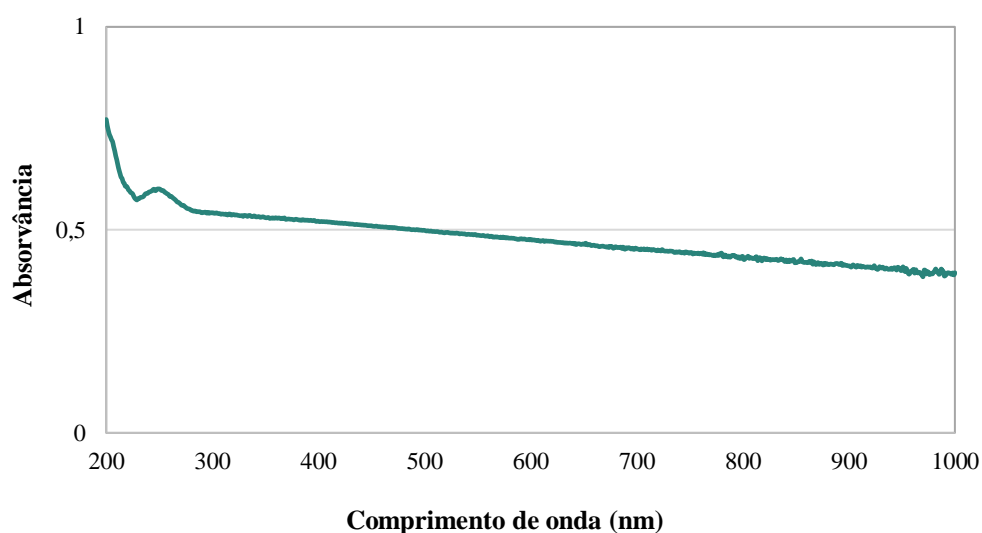
Quando se utilizou 5 mol% de catalisador de Pd o produto de acoplamento foi obtido em 86% de rendimento isolado depois de apenas 15 minutos de reação, mostrando que o aumento da concentração de catalisador levou a uma redução do tempo de reação.

Uma vez que os haletos de tetra-alkilamónio são conhecidos por induzir a formação e estabilização de nano-colóides de metais de transição,^[112] investigou-se a formação de colóides de Pd nas condições de reação otimizadas. Aqueceu-se a refluxo uma solução de Pd(OAc)₂ (0,014 mmol), TBAB (0,028 mmol) e ácido fenilborónico **18a** (0,42 mmol) em água (4 mL) em AO. Uma vez atingido o refluxo, a solução adquiriu uma coloração castanho escuro, o que sugere a formação de nano-colóides de Pd. Continuou a aquecer-se a mistura durante 10 minutos e monitorizou-se o seu conteúdo por espectroscopia de UV-Vis (**Figura 10**).

Tabela 15: Efeito da quantidade de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ na reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) com ácido fenilborônico (**18a**) utilizando AO.^[a]

Entrada	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (equiv)	Tempo (min.)	Rendimento 46a (%) ^[b]
1	----	90	---- ^[c]
2	0,0001	120	6
3	0,001	120	11
4	0,005	30	73
5	0,01	30	74
6	0,03	30	80
7	0,05	30	75
8 ^[d]	0,05	15	86

[a] Condições reacionais: 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) (0,28 mmol), ácido fenilborônico (**18a**) (1,5 equiv), Na_2CO_3 (1 equiv), TBAB (0,1 equiv), H_2O (4 mL), 100°C. [b] Rendimento isolado. [c] Nenhum produto foi isolado. [d] Reação modelo para comparação.

**Figura 10.** Espectro de UV-Vis da mistura reacional realizado para investigar a formação de nanopartículas de Pd.

O espectro de UV-Vis obtido (**Figura 10**) corrobora a formação de nanocolóides de Pd, o que se infere a partir da observação de uma pequena banda próxima da zona UV. De acordo com Creighton e colaboradores^[113] para pequenas partículas da maioria dos metais do bloco *d* a absorção na gama do UV-Vis é contínua em toda a gama, mas, no caso de colóides de Pd esta absorção tem alguma estrutura, dando bandas largas ou pelo menos bandas de absorção parcialmente resolvidas no UV-próximo. Contudo, neste caso essas partículas coloidais de Pd podem ser muito instáveis sob as condições experimentais utilizadas, levando à formação de um precipitado negro no final da reação. Observações semelhantes foram feitas por El-Sayed e colaboradores^[114] e por Herrmann e colaboradores^[112c] para reações de acoplamento utilizando colóides de paládio como catalisadores, sugerindo que a instabilidade do colóide pode ser devido a temperaturas elevadas. No caso do AO, é muito provável que as condições de refluxo utilizadas conduzam à precipitação das partículas formando Pd(0). Assim, não é Pd(OAc)₂ que pode ser reciclado, mas sim o Pd(0). A temperatura alta e a presença de TBAB levam inicialmente à formação de colóides de paládio, que são seguidamente depositados sob a forma de filmes finos ou de “paládio negro” sobre os eletrodos, explicando, assim, como o paládio depositado nos eletrodos (especialmente na presença de TBAB, que atua como estabilizador da formação de colóides) pode catalisar a reação de modo tão eficiente. De acordo com a literatura,^[115] se uma solução coloidal de nanopartículas de Pd se forma nesta reação, então um processo deste tipo não deve ser considerado como catálise homogênea, em vez disso, deverá ser considerado como com uma catálise heterogênea.

3.2.5. Síntese de 3-arilquinolin-4(1*H*)-onas através da reação de Suzuki-Miyaura: *Scope* e limitações dos substratos

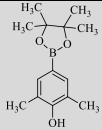
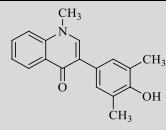
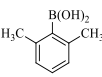
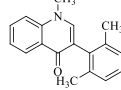

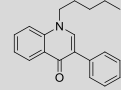
Perante um procedimento de acoplamento viável, o estudo seguinte teve como objetivo avaliar a aplicabilidade da reação de acoplamento consoante o padrão de substituição e o tipo de substituintes presentes no ácido borónico. Assim, foram utilizados ácidos borónicos contendo grupos substituintes dadores de eletrões e sacadores de eletrões, bem como ácidos borónicos estericamente impedidos.

Todas as reações foram realizadas em água (4 mL) utilizando Pd(OAc)₂ (5 mol%) como catalisador e TBAB (0,1 equiv) como aditivo, na presença de uma base, a 100°C em AO e os resultados obtidos estão resumidos na **tabela 16**.

Tabela 16: Síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas **46a-k,m** através da reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura de **42** e **44**, com ácidos arilborônicos **18a-l**: aplicabilidade da reação e rendimentos obtidos.^[a]

<p> $42 \text{ R}^1 = \text{CH}_3$ $44 \text{ R}^1 = \text{C}_5\text{H}_{11}$ </p>						
Entrada	Composto	Ácido Borônico	Tempo (min.)	Base (equiv)	Produto	Rendimento de 46 (%) ^[b]
1 ^[c]	46a		15	Na ₂ CO ₃ / 1,0		86
2	46b		15	Na ₂ CO ₃ / 1,0		83
3	46c		15	Na ₂ CO ₃ / 1,0		83
4	46d		30	Na ₂ CO ₃ / 1,0		40 + 10 ^[d]
5	46e		15	Na ₂ CO ₃ / 1,0		67
			15	K ₃ PO ₄ / 1,0		66
6	46f		5	Na ₂ CO ₃ / 1,0		36 + 13 ^[e]
			10	K ₃ PO ₄ / 1,0		14
7	46g		30	Na ₂ CO ₃ / 1,0		39
			5	K ₃ PO ₄ / 1,0		86
8	46h		15	Na ₂ CO ₃ / 1,0		69
			5	K ₃ PO ₄ / 1,5		64
9	46i		15	Na ₂ CO ₃ / 1,0		61
			15	K ₃ PO ₄ / 1,0		37
			5	K ₃ PO ₄ / 1,0		61 ^[f]
10	46j		30	Na ₂ CO ₃ / 1,0		30
			30	NaOH/ 1,0		29
			15	Na ₂ CO ₃ / 1,0		24
			15	DMF/H ₂ O		
			15	Cs ₂ CO ₃ /1,0		42
			15	K ₃ PO ₄ / 1,0		49

Tabela 16: Síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas **46a-k,m** através da reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura de **42** e **44**, com ácidos arilborônicos **18a-l**: aplicabilidade da reação e rendimentos obtidos (continuação).

11	46k		15	Na ₂ CO ₃ / 1,0		20
12	46l		30	K ₃ PO ₄ / 1,5		Não reagiu
13	46m		30	Na ₂ CO ₃ / 1,0		90

[a] Condições reacionais: para as entradas 1-12, 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **42** (80,0 mg; 0,28 mmol), ácido arilborônico **18a-l** (0,42 mmol), base (ver Tabela 16, para quantidade e tipo de base usada), TBAB (9,02 mg, 0,028 mmol), Pd(OAc)₂ (3,15 mg; 0,014 mmol), H₂O (4 mL), a 100°C. Para a entrada 13, 3-iodo-1-pentilquinolin-4(1*H*)-ona **44** (60,0 mg, 0,18 mmol), ácido fenilborônico **18a** (32,92 mg; 0,27 mmol), Na₂CO₃ (19,07 mg; 0,18 mmol), TBAB (5,80 mg; 0,018 mmol), Pd(OAc)₂ (2,02 mg; 9x10⁻³ mmol), H₂O (4 mL), a 100°C. [b] Rendimento do composto isolado. [c] Reação modelo para comparação. [d] 1-Metil-3-(4-metilaminofenil)quinolin-4(1*H*)-ona **47** foi isolada como subproduto. [e] 3-(4-Aminofenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **48** foi isolada como subproduto. [f] Recuperou-se 9,4% de material de partida que não reagiu.

Analisando os resultados, verifica-se que a reação é sensível aos efeitos eletrônicos dos substituintes presentes no ácido borônico. O rendimento da reação é mais elevado para os ácidos borônicos que contêm grupos substituintes dadores de elétrons (GDE) (**46b**, R⁴ = OCH₃ e **46c**, R⁴ = OH, 83%) e para o substituinte neutro (**46a**, R⁴ = H, 86% e **46m**, R⁴ = H, 90%) (Tabela 16, entradas 1-3 e 13), e inferior, para aqueles que possuem grupos substituintes sacadores de elétrons (GSE) (**46e**, R⁴ = CHO, 67% e **46f**, R⁴ = NO₂, 36%) (Tabela 16, entradas 5 e 6), no que diz respeito à substituição na posição *para*. No caso do derivado **46f** foi isolado outro produto, a 3-(4-aminofenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **48** com um rendimento de 13%, devido à redução do grupo nitro.

No que se refere à substituição na posição *meta*, foram obtidos rendimentos mais elevados para o derivado **46g** (R³ = OCH₃, 86%) em comparação com **46h** (R³ = CHO, 64%), quando se utiliza K₃PO₄ como base em 5 minutos de reação (Tabela 16, entradas 7 e 8). Este resultado era esperado uma vez que, já foi observada e reportada maior reatividade e rendimentos mais elevados associados aos ácidos borônicos substituídos com GDE, na síntese de arilnaftalenos através da reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura, utilizando uma mistura de H₂O:DMF como solvente.^[116] As condições reacionais presentes neste trabalho são semelhantes uma vez que a DMF é um solvente com algumas propriedades

semelhantes às da água (constante dielétrica elevada e alta capacidade de estabilizar as espécies iónicas).^[117]

O rendimento da reação de Suzuki-Miyaura nas condições experimentais utilizadas neste trabalho depende claramente do carácter dador de eletrões do substituinte e de fatores de impedimento estérico, no entanto, estes não são os únicos fatores que afetam o resultado da reação. Maior ou menor solubilidade dos substratos e ocorrência de reações secundárias indesejáveis podem também afetar a tendência observada. Por exemplo, na síntese do derivado 1-metil-3-[4-(dimetilamino)fenil]quinolin-4(1*H*)-ona (**46d**), o GDE mais forte, [$R^4 = N(CH_3)_2$, 40%], foi isolado outro produto da reação, a 1-metil-3-(4-metilaminofenil)quinolin-4(1*H*)-ona **47** com 10% de rendimento e recuperou-se 12,5% de material de partida (**Tabela 16, entrada 4**). Este resultado indica que o rendimento da 1-metil-3-(4-dimetilaminofenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**46d**) pode ser baixo pelo facto de ocorrer uma reação lateral em extensão significativa, o que pode explicar o desvio da tendência observada para compostos substituídos com GDE. Por outro lado, há três vias que a reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura pode seguir: a reação de Suzuki principal, e duas reações secundárias importantes: o homoacoplamento, entre duas unidades de ácido borónico, e a desboronação hidrolítica do ácido borónico. Estas reações secundárias foram observadas ocasionalmente neste trabalho, principalmente quando os ácidos borónicos apresentavam substituintes sacadores de eletrões.

No que diz respeito ao mecanismo da reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura, estas observações são consistentes com a ideia de que o aumento da nucleofilicidade aumenta a velocidade do passo da transmetalização.^[105] Os valores de p*K*_a presentes na literatura indicam que os ácidos borónicos contendo GSE (tais como $R^4 = CHO$ e 4- NO_2) são, sem dúvida, os ácidos mais fortes e aqueles substituídos com GDE ($R^4 = OCH_3$ e CH_3) os mais fracos, e que os ácidos fenilborónicos substituídos na posição *orto* são geralmente menos acídicos.^[118] Uma vez que o papel principal da base no mecanismo de reação de Suzuki, sob estas condições, é o de aumentar a reatividade do ácido borónico para a formação do complexo de Pd-halogénio,^[105] foram testadas diferentes bases e quantidades, desde bases mais fracas (CS_2CO_3 , K_3PO_4) a mais fortes (NaOH), para os acoplamentos com ácidos borónicos que continham GSE. A escolha destas bases prende-se com o facto de bases inorgânicas solúveis em água, tais como K_3PO_4 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 e NaOH terem vindo a ser usadas com sucesso em sistemas catalíticos sem uso de ligando.

Perante os resultados obtidos verificou-se que quando se utilizou Cs_2CO_3 e K_3PO_4 na reação de **42** com ácido arilborónico **18j** ($\text{R}^3 = \text{CHO}$, $\text{R}^4 = \text{OCH}_3$) o rendimento do produto **46j** foi ligeiramente melhor (42% e 49%, respetivamente) do que quando foi utilizado Na_2CO_3 (30%). Com o objetivo de melhorar o rendimento de **46j** também se usou NaOH e Na_2CO_3 numa mistura de $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ como solvente, mas estas condições conduziram a rendimentos mais baixos (29% e 24%, respetivamente) (**Tabela 16, entrada 10**). Em alguns casos, a reação foi mais rápida ou os rendimentos foram ligeiramente melhores na presença de K_3PO_4 como base, no entanto, estudos prévios sobre o papel da base na reação de Suzuki-Miyaura mostraram que algumas bases favorecem a reatividade dos ácidos borónicos com menor reatividade (mais ácidos).^[105]

A reação com o éster pinacolborato **18k** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{OH}$, $\text{R}^5 = \text{CH}_3$) originou o produto de acoplamento **46k** em rendimento muito baixo (20%) (**Tabela 16, entrada 11**), e nenhum produto de reação foi obtido no caso do ácido 2,6-dimetilfenilborónico **18l** ($\text{R}^2 = \text{R}^6 = \text{CH}_3$) (**Tabela 16, entrada 12**). Este resultado não é surpreendente, uma vez que é bem conhecido o facto de que ácidos fenilborónicos substituídos na posição *orto* são geralmente menos reativos do que os outros isómeros, provavelmente devido ao impedimento estérico.^[106] Nestes casos os rendimentos podem ser melhorados através da utilização de bases fortes tais como NaOH ou $\text{Ba}(\text{OH})_2$. No entanto, sabe-se que uma extensa desboronação, de ácidos borónicos substituídos na posição *orto* tende a ocorrer na presença destas bases.^[94, 118a, 119] Esta foi a principal razão pela qual não se experimentou uma base mais forte na reação da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) com o ácido 2,6-dimetilfenilborónico (**18l**).

A substituição do grupo *N*-metilo pelo grupo *N*-pentilo na quinolin-4(1*H*)-ona **44** não afetou o rendimento da reação e o produto correspondente **46m** foi obtido com um rendimento muito bom (90%) (**Tabela 16, entrada 13**).

3.2.6. Síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas através da reação de Suzuki-Miyaura: reutilização dos catalisadores

A possível redução da quantidade de catalisador de paládio para 0,5 mol%, como evidenciado anteriormente na reação modelo (**Tabela 15, entrada 4**), que pode também ser catalisada por Pd depositado sobre a superfície dos eletrodos, levou ao estudo da possibilidade de reutilizar o catalisador. Esses resultados aliados às preocupações ambientais e econômicas, uma vez que o Pd é um catalisador caro, justificam este tipo de estudos.

Assim, inicialmente a reutilização do catalisador de Pd foi investigada utilizando como modelo a reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) com o ácido fenilborônico (**18a**) na presença de Pd(OAc)₂, Na₂CO₃ e TBAB a 100°C durante 15 minutos, utilizando a água como solvente. Após o primeiro ciclo, a mistura reacional foi removida do reator e o produto da reação foi recuperado, primeiro por filtração e depois purificado por TLC preparativa. Nos ensaios seguintes foram colocados no reator todos os reagentes, exceto o Pd(OAc)₂. Os resultados estão representados no **gráfico 2**.

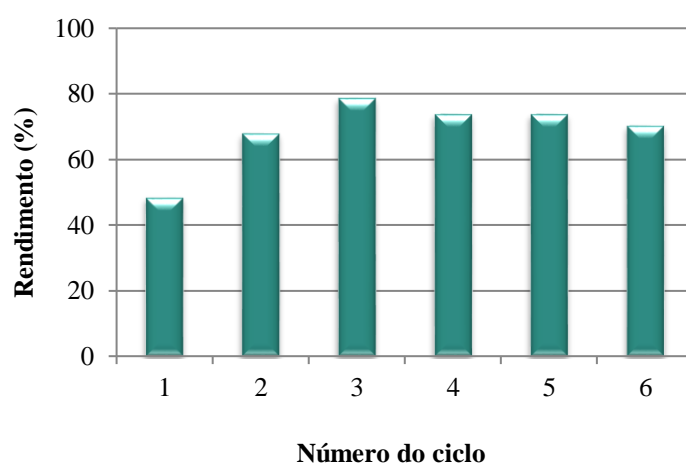


Gráfico 2. Reutilização do catalisador de Pd na reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) com ácido fenilborônico (**18a**).

Os resultados evidenciaram que o catalisador de Pd pode ser reutilizado, pelo menos, seis vezes sem perda significativa da atividade. No primeiro ciclo, o rendimento foi mais baixo do que o esperado (49%), provavelmente devido à perda de algum produto que ficou adsorvido nos eletrodos, mesmo depois de lavar abundantemente com água. Como se presume que algum catalisador também pode permanecer na superfície dos eletrodos estes

não foram lavados com solventes orgânicos, nem por raspagem. Nos ciclos seguintes os rendimentos foram muito bons (68%, 79%, 74%, 74% e 71%) e verificou-se que o material de partida foi completamente consumido até ao sexto ciclo. Quando o último ciclo foi terminado, o TLC da mistura reacional mostrou algum material de partida após os 15 minutos de reação, provavelmente devido à diminuição da eficiência do catalisador ou redução da sua quantidade no meio reacional.

Decidiu-se então investigar a reutilização do meio reacional, mais especificamente da mistura de H_2O -TBAB-Pd, visando, assim, a possibilidade de recuperar os dois catalisadores e também o solvente, com o objetivo de desenvolver um processo sintético mais económico, promovendo a redução de resíduos que existirão para tratamento após terminar as reações. Os resultados obtidos são apresentados no **gráfico 3**.

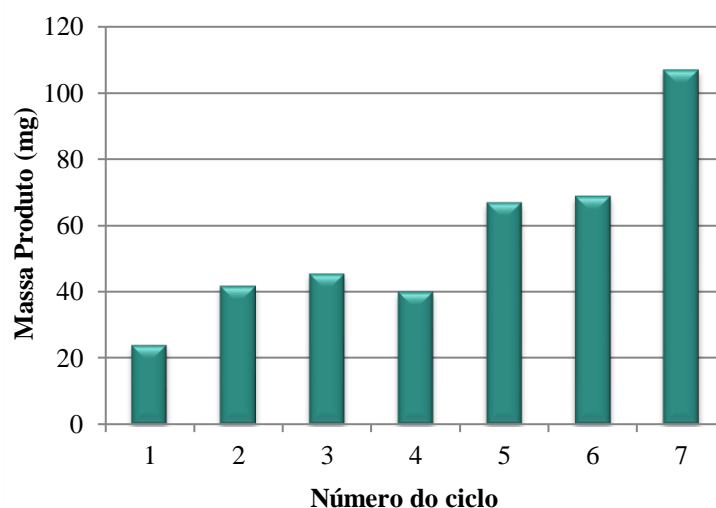


Gráfico 3: Reutilização de H_2O -TBAB-Pd na reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) com ácido fenilborónico (**18a**).

De modo semelhante ao que se observou no estudo anterior, perante os resultados foi evidente que o sistema catalítico H_2O -TBAB-Pd pode ser reutilizado, pelo menos, sete vezes sem perda de atividade. No último ciclo, a reação ocorreu com total consumo do reagente de partida sem a adição de base. Os dados do aquecimento ôhmico mostraram um aumento da intensidade da corrente e da velocidade de aquecimento inicial (até atingir os 100 °C) para os últimos três ensaios (nos anexos, ver Figura A21). Estes dados indicam um aumento da condutividade sugerindo, desta forma, a existência de concentrações mais elevadas de reagentes, principalmente daqueles que podem contribuir para aumentar a condutividade do meio, tais como a base e o ácido borónico, que foram adicionados em cada experiência.

Perante estes resultados, pode inferir-se que o aumento da concentração destes reagentes deve-se à recuperação de base e de ácido borónico, aquando da reutilização do meio reacional.

O rendimento foi determinado no final do sétimo ciclo através da aplicação da **equação 6**, onde m é a massa do produto obtido para cada reação de 1 a 7 ciclos e m' é a massa teórica de produto esperado para os mesmos ciclos. Curiosamente, o rendimento global de 86% foi igual ao rendimento obtido quando se realizou a reação durante 15 minutos pela primeira vez (**Tabela 13, entrada 8**).

$$\eta_{\text{global}}(\%) = [(m1+m2+m3+m4+m5+m6+m7)/7] / [(m'1+m'2+m'3+m'4+m'5+m'6+m'7)/7] \times 100$$

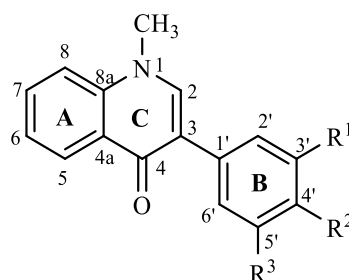
Equação 6

Os estudos efetuados na reação de Suzuki-Miyaura de 3-iodoquinolin-4(1*H*)-onas *N*-substituídas com diversos ácidos borónicos permitiram concluir que a metodologia desenvolvida permite a preparação rápida de diversos derivados de 3-irilquinolin-4(1*H*)-onas, dado o grande número de ácidos borónicos disponíveis comercialmente. O uso do AO representa uma melhoria significativa em relação a outras abordagens sintéticas existentes. A velocidade de aquecimento inicial da reação e o facto de o calor ser gerado internamente, isto é, na mistura reacional parecem ser cruciais para a eficiência da reação e influenciam a deposição do catalisador de Pd sobre a superfície dos elétrodos, o que permite a reutilização do catalisador durante pelo menos seis ciclos catalíticos sem perda significativa de atividade. Verificou-se que com a utilização do reator de AO, a reação ocorre com sucesso, em água, num período de tempo mais curto do que em AC ou MO, originando rendimentos bons a excelentes, na ausência de ligando. Esta é outra vantagem da metodologia desenvolvida, uma vez que os ligandos de fosfina são tóxicos e alguns são caros, e por vezes a sua utilização dificulta o processo de purificação da reação.

Demonstrou-se ainda que a reação pode ser efetuada utilizando 0,5 mol% de Pd(OAc)₂, que é uma quantidade muito baixa de catalisador de Pd, quando comparado com os 10 mol% utilizados por Corelli e colaboradores. A facilidade de execução, a praticabilidade e a possibilidade de reutilizar os catalisadores e o solvente, tornam esta metodologia sintética viável com benefícios ambientais e económicos, para a síntese de quimiotecas de 3-irilquinolin-4(1*H*)-onas potencialmente bioativas.

3.3. Caracterização estrutural das 3-arylquinolin-4(1H)-onas

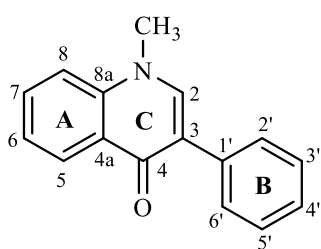
Neste subcapítulo são apresentados e discutidos os aspectos mais relevantes observados nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C das 3-arylquinolin-4(1H)-onas **46a-k** (Figura 11) e (Anexos, Figuras A22 a A63). Como estes compostos são pouco solúveis em clorofórmio, efetuaram-se os espectros de RMN usando dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6).



- | | |
|---|--|
| a) $\text{R}^1=\text{H}; \text{R}^2=\text{H}; \text{R}^3=\text{H}$ | g) $\text{R}^1=\text{OCH}_3; \text{R}^2=\text{H}; \text{R}^3=\text{H}$ |
| b) $\text{R}^1=\text{H}; \text{R}^2=\text{OCH}_3; \text{R}^3=\text{H}$ | h) $\text{R}^1=\text{CHO}; \text{R}^2=\text{H}; \text{R}^3=\text{H}$ |
| c) $\text{R}^1=\text{H}; \text{R}^2=\text{OH}; \text{R}^3=\text{H}$ | i) $\text{R}^1=\text{OCH}_3; \text{R}^2=\text{OCH}_3; \text{R}^3=\text{H}$ |
| d) $\text{R}^1=\text{H}; \text{R}^2=\text{N}(\text{CH}_3)_2; \text{R}^3=\text{H}$ | j) $\text{R}^1=\text{CHO}; \text{R}^2=\text{OCH}_3; \text{R}^3=\text{H}$ |
| e) $\text{R}^1=\text{H}; \text{R}^2=\text{CHO}; \text{R}^3=\text{H}$ | k) $\text{R}^1=\text{CH}_3; \text{R}^2=\text{OH}; \text{R}^3=\text{CH}_3$ |
| f) $\text{R}^1=\text{H}; \text{R}^2=\text{NO}_2; \text{R}^3=\text{H}$ | |

Figura 11. Estrutura e numeração das 3-arylquinolin-4(1H)-onas **46a-k**.

Os aspectos mais relevantes dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C das 3-aryl-1-metilquinolin-4(1H)-onas **46a-k** vão ser discutidos seguidamente apresentando como exemplo o espectro da 3-fenil-1-metilquinolin-4(1H)-ona não substituída (**46a**) (Figuras 12-16).



No espectro de RMN de ^1H das 3-aryl-1-metilquinolin-4(1H)-onas **46a-k** observa-se a presença de um sinal em forma de singuleto, a δ 3,80 - 3,97 ppm, devido à ressonância dos prótons do grupo metilo (N-CH_3) e um outro singuleto a δ 8,18-8,59 ppm atribuído à ressonância de H-2 (Tabela 17). Os sinais devidos às

ressonâncias dos prótons do anel A surgem nos desvios químicos típicos de prótons aromáticos, nomeadamente:

- o duplo duplete devido à ressonância de H-5 que acopla a 3 ligações com o próton H-6 (3J 7,6-8,1 Hz), e a 4 ligações com o próton H-7 (4J 1,4-1,6 Hz). Este

protão encontra-se muito desprotegido a δ 8,28-8,34 ppm, devido aos efeitos anisotrópico e mesomérico desprotetores do grupo carbonilo (C-4);

- o sinal devido ao protão H-7, que surge como um duplo duplete de dupletos a δ 7,73-7,83 ppm, devido ao acoplamento vicinal com os protões H-6 e H-8 e acoplamento a longa distância com o protão H-5. No composto **46a** este sinal aparece no espectro como um multiplete a δ 7,76-7,79 ppm. Este protão aparece mais desprotegido do que os protões H-6 e H-8 devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo (C-4);
- o sinal devido ao protão H-8 que surge geralmente como um duplete a δ 7,66-7,76 ppm, devido ao acoplamento vicinal com o protão H-7 (3J 8,3-8,5 Hz). No composto **46b** este sinal aparece como um multiplete a δ 7,66-7,68 ppm. Nos compostos **46f-j** aparece como sendo um duplo duplete a δ 7,69-7,71 ppm resultante do acoplamento a longa distância com o protão H-6 (4J 1,1-1,2 Hz);
- o sinal devido ao protão H-6 que surge a δ 7,37-7,51 ppm, geralmente como um duplo duplete de dupletos uma vez que acopla a 3 ligações com os protões H-5 e H-7 e a longa distância com o protão H-8. No composto **46a** este sinal surge como um multiplete a δ 7,37-7,46 ppm.

No que diz respeito ao assinalamento dos protões do anel aromático **B**, estes sinais apresentam diferentes multiplicidades e desvios químicos, dependendo do padrão de substituição deste anel. Assim no caso da 3-fenil-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**46a**) não substituída neste anel (**Figura 12**) observam-se as ressonâncias dos protões:

- H-2',6' a δ 7,74 ppm sob a forma de duplete acoplando a 3 ligações com os protões H-3',5' (3J 7,3 Hz), enquanto H-3',5' surgem a δ 7,40 ppm sob a forma de triplete (3J 7,3 Hz).
- H-4' surge sob a forma de triplo triplete a δ 7,29 ppm devido ao acoplamento a 3 ligações com os protões H-3',5' (3J 7,3 Hz) e a 4 ligações com os protões H-2',6' (4J 1,3 Hz).

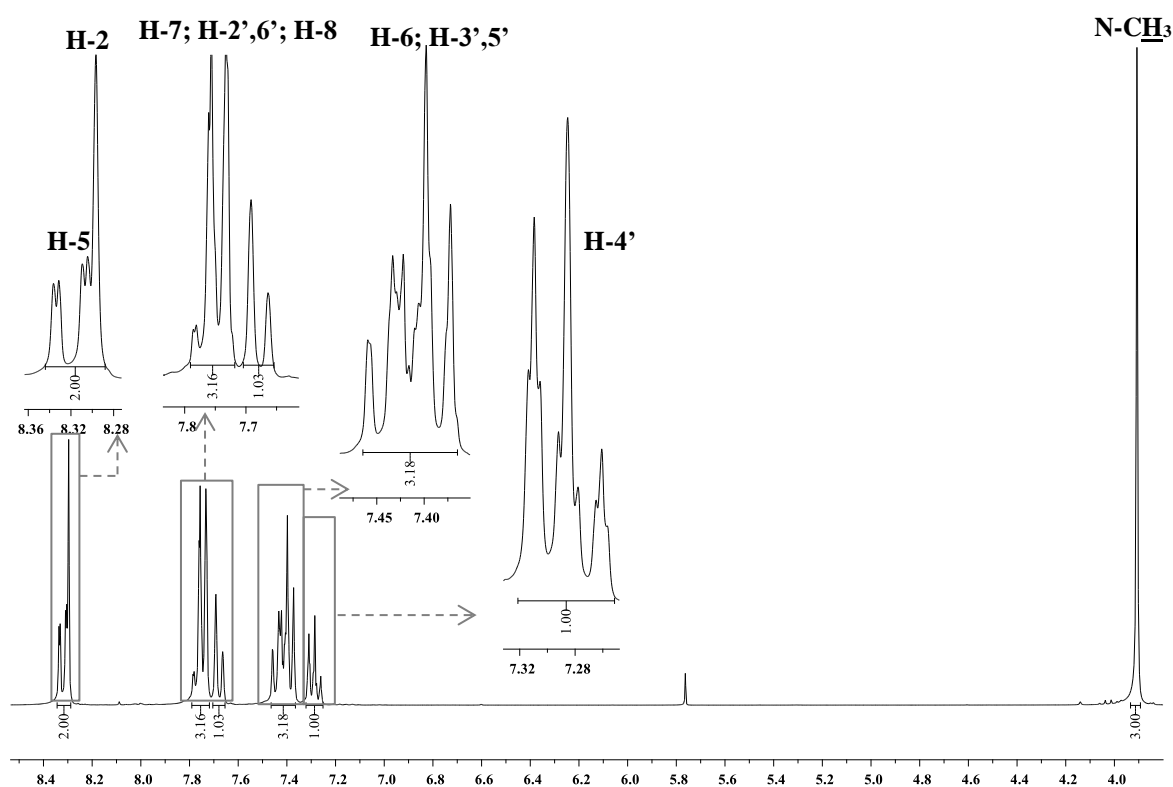


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H da 3-fenil-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**46a**) (300,13 MHz, DMSO-d_6).

As principais características dos espectros de RMN de ^{13}C das 3-aril-1-metilquinolin-4(1H)-onas **46a-k** são a presença a elevados valores de frequência de um sinal relativo à ressonância do carbono carbonílico C-4 (δ 174,2 ppm, no caso da 3-fenil-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**46a**), mas que varia entre δ 174,0-174,4 ppm) e a presença a baixos valores de frequência, na zona alifática do espectro a δ 39,7-40,6 ppm, de um sinal correspondente à ressonância do carbono do grupo metilo (N-CH_3). Na **figura 13** apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^{13}C da 3-fenil-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**46a**).

A identificação das ressonâncias dos restantes carbonos protonados foi efetuada através da análise do espectro bidimensional de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) (**Figura 14**) e destacam-se as ressonâncias dos carbonos:

- C-2 a valores de frequência mais elevados, δ 142,7-145,5 ppm, devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo e ao efeito indutivo desprotetor do átomo de nitrogénio ligado ao grupo metilo (N-CH_3);

- C-5 e C-7 a δ 126,1-126,2 ppm e δ 131,7-132,5 ppm, respectivamente, que surgem mais desprotegidos do que C-6 e C-8 (δ 123,2-124,3 e 116,5-117,0 ppm, respectivamente) devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo;
- C-4' a δ 126,5 ppm no derivado **46a**. Contudo o desvio químico deste carbono varia consoante o efeito eletrónico do substituinte que se encontra na posição 4' podendo ocorrer entre δ 112,0-160,4 ppm, como irá ser demonstrado posteriormente;
- C-2',6' e C-3',5' surgem a δ 127,9 e 128,4 ppm, respectivamente, para o derivado **46a**, mas os desvios químicos destes carbonos também variam consoante os substituintes que se encontram neste anel (**B**). Deste modo o sinal devido aos carbonos C-2',6' pode surgir entre δ 112,4-136,4 ppm e o sinal devido aos carbonos C-3',5' pode ocorrer entre δ 111,5-159,0 ppm.

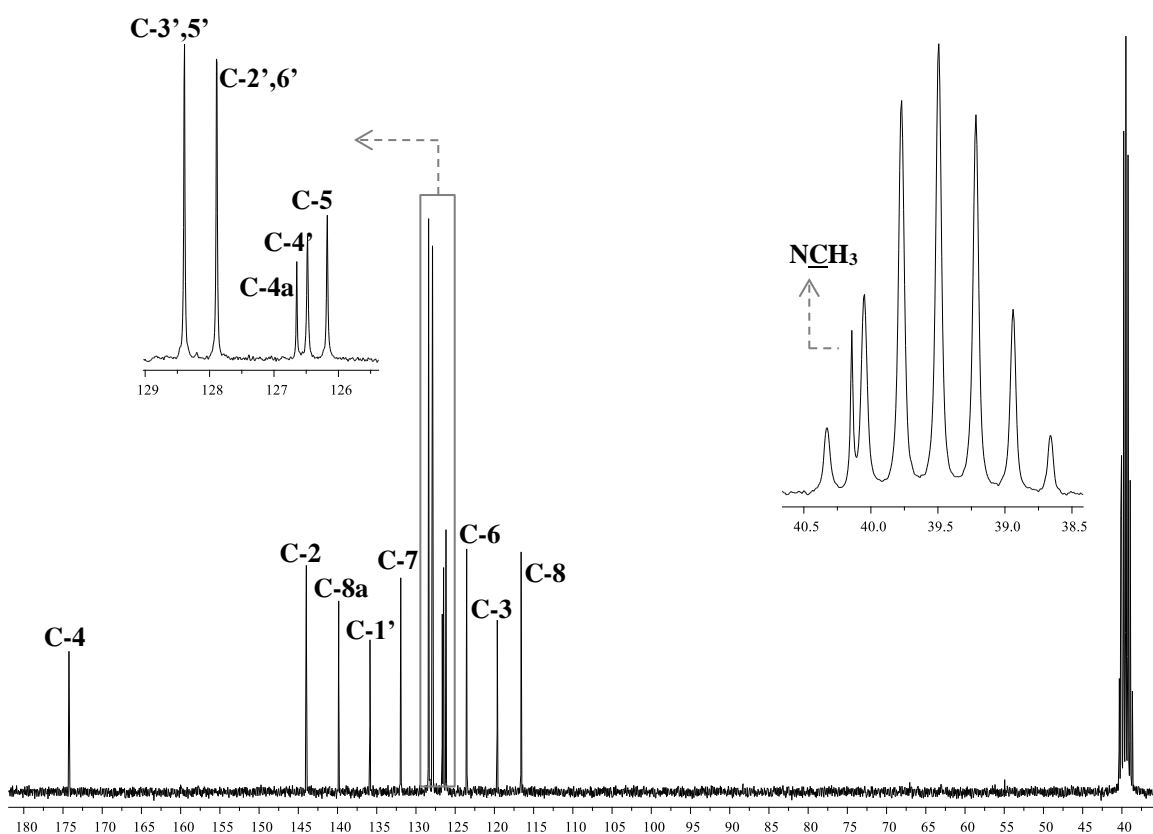


Figura 13. Espetro de RMN de ^{13}C da 3-fenil-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**46a**) (75,47 MHz, DMSO- d_6).

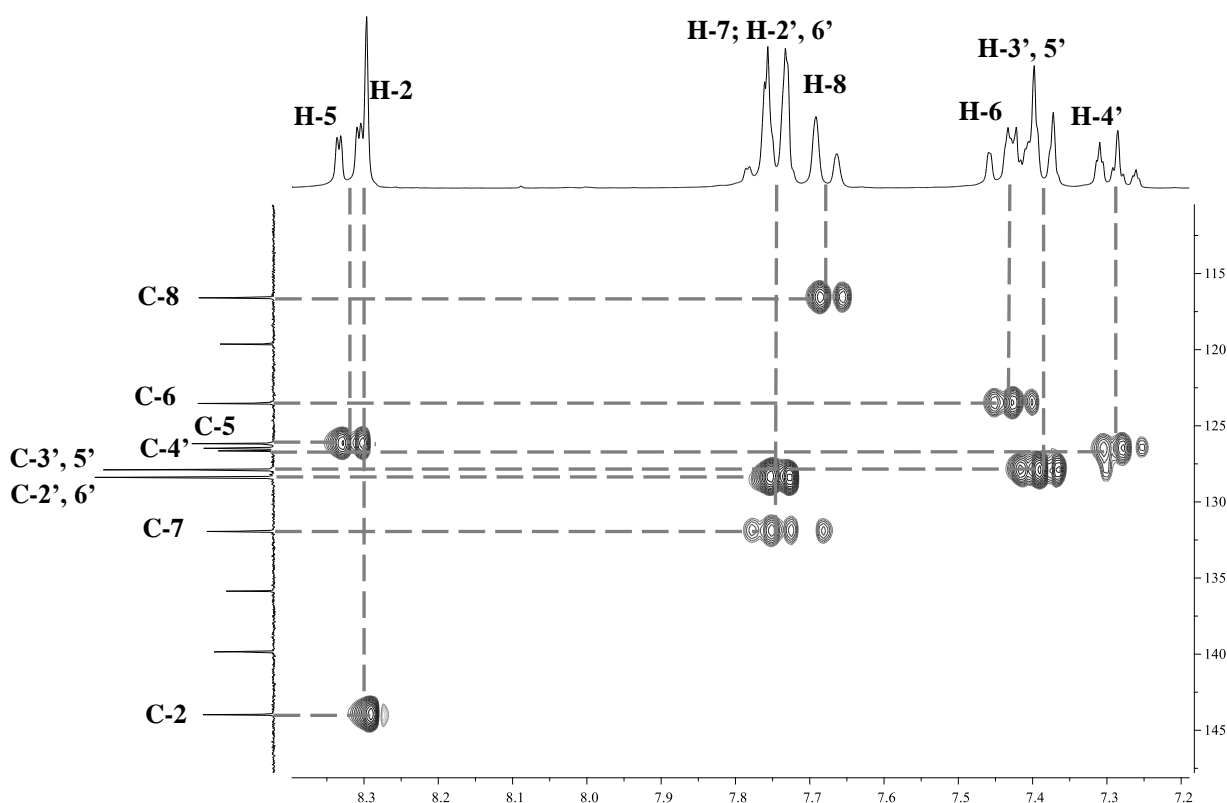


Figura 14. Espectro de HSQC da 3-fenil-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**46a**).

Através da análise do espectro bidimensional de HMBC ($^3J_{\text{H}^{13}\text{C}}$) e das conectividades encontradas (**Figuras 15 e 16**) foi possível atribuir inequivocamente os sinais correspondentes aos carbonos não protonados, e confirmar as atribuições dos carbonos protonados efetuadas com base no espectro de HSQC. Na **tabela 18** são apresentados os desvios químicos de todos os carbonos dos derivados **46a-k**. Seguidamente são apresentados os assinalamentos dos carbonos não protonados do derivado **46a** efetuados com base nas principais conectividades observadas entre prótons e carbonos não protonados, nomeadamente:

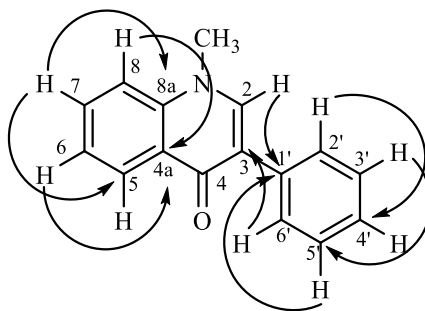


Figura 15. Principais correlações observadas no espectro de HMBC da 3-fenil-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**46a**).

- os prótons H-2',6' permitiram o assinalamento do carbono C-3 a δ 119,6 ppm no composto **46a**. Este carbono não protonado encontra-se a δ 116,8-126,6 ppm nos restantes compostos sintetizados **46a-k**;
- os prótons H-2 e H-5 permitiram o assinalamento do carbono C-4 a δ 174,2 ppm, que se encontra muito desprotegido por ser um carbono carbonílico. Nas restantes quinolin-4(1*H*)-onas sintetizadas **46a-k** este carbono encontra-se a δ 174,0-174,4 ppm;
- os prótons H-2, H-5, H-7 permitiram o assinalamento do carbono C-8a a δ 139,9 ppm. Este carbono encontra-se desprotegido devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo (C-4) e ao efeito indutivo desprotetor do átomo de nitrogénio de N-CH₃ ao qual se encontra diretamente ligado, ocorrendo a δ 139,7-139,9 ppm para os derivados **46b-k**;
- os prótons H-6 e H-8 permitiram o assinalamento do carbono C-4a a 126,7 ppm, para o derivado **27a**, podendo ocorrer a δ 126,4-128,5 ppm para os restantes derivados **46b-k**;
- os prótons H-2 e H-3',5', permitiram o assinalamento do carbono C-1' a δ 135,9 ppm. O sinal deste carbono sofre desvios consoante o padrão de substituição no anel **B** nomeadamente na posição 4'. Assim, o sinal devido a C-1' encontra-se entre δ 119,4-143,2 ppm para as restantes quinolin-4(1*H*)-onas sintetizadas **46b-k**.

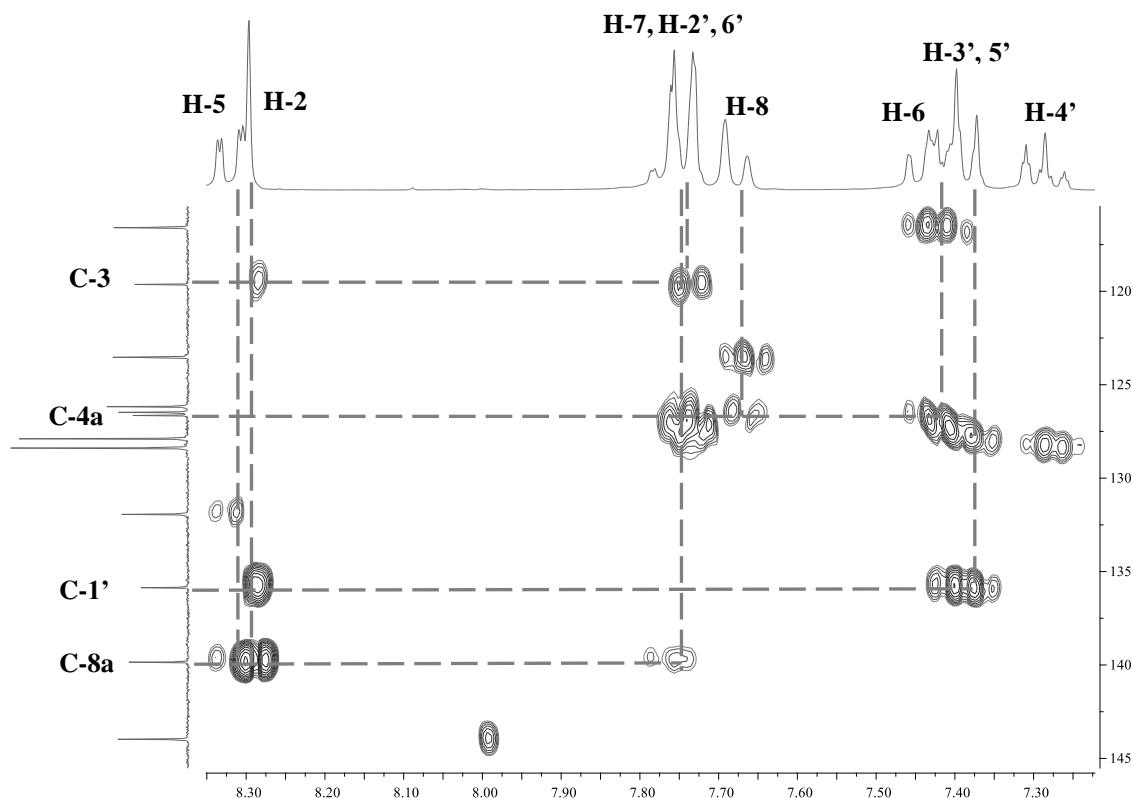
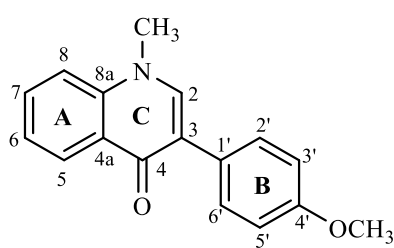


Figura 16. Espectro de HMBC da 3-fenil-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**46a**).

Como foi referido anteriormente, a introdução de substituintes no anel **B** provoca alterações na multiplicidade e desvio químico dos prótons deste anel e também nos desvios químicos dos carbonos, sobretudo dos que se encontram diretamente ligados ao substituinte e dos carbonos C-3',5' e C-1'. Para melhor se poder inferir quanto ao efeito que a natureza e posição do(s) substituinte(s) podem ter no desvio químico e multiplicidade dos sinais observados em RMN apresentam-se em seguida alguns exemplos estabelecendo a comparação com o derivado não substituído **46a**.



A introdução de um substituinte na posição *para* do anel **B**, altera a multiplicidade dos sinais devidos à ressonância dos prótons H-2',6' e H-3',5' que surgem agora como dupletos. Como exemplo apresenta-se na **figura 17** o espectro de RMN de ^1H da 1-metil-3-(4-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona **46b**.

Comparativamente com o espectro do derivado (**46a**) neste espectro observa-se também um sinal em forma de singuleto, a δ 3,90 ppm ($\Delta\delta = -0,01$ ppm), devido à ressonância dos prótons do grupo metilo (N-CH₃) e um singuleto (δ 8,24 ppm; $\Delta\delta = -0,06$ ppm) correspondente à ressonância de H-2. Além destes, observa-se outro singuleto a δ 3,78 ppm atribuído à

ressonância dos prótons do grupo metoxilo (O-CH_3). Os sinais devidos à ressonância dos prótons do anel **A**, H-5, H-6, H-7 e H-8 surgem nos desvios químicos típicos de prótons aromáticos, a δ 8,30; 7,42; 7,74 e 7,66-7,68 ppm, respectivamente, e a ressonância destes prótons não sofre desvios significativos devido à introdução do substituinte no anel **B**.

No que diz respeito ao assinalamento dos prótons do anel aromático **B**, verifica-se a influência do substituinte na posição *para* nos sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons deste anel, nomeadamente:

- no sinal devido aos prótons H-2',6' que surge a δ 7,68 ppm ($\Delta\delta = -0,06$ ppm) na forma de um duplete que resulta do acoplamento a 3 ligações com os prótons H-3',5' (3J 8,9 Hz);
- o sinal devido aos prótons H-3',5' surgem a δ 6,96 ppm na forma de duplete, resultante do acoplamento a 3 ligações com os prótons H-2',6' (3J 8,9 Hz). De notar que estes prótons se encontram muito mais protegidos quando comparados com os mesmos prótons na 3-fenil-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **46a** ($\Delta\delta = -0,43$ ppm), uma vez que o substituinte metoxilo é dador de eletrões e tem um efeito mesomérico protetor na posição *orto*.

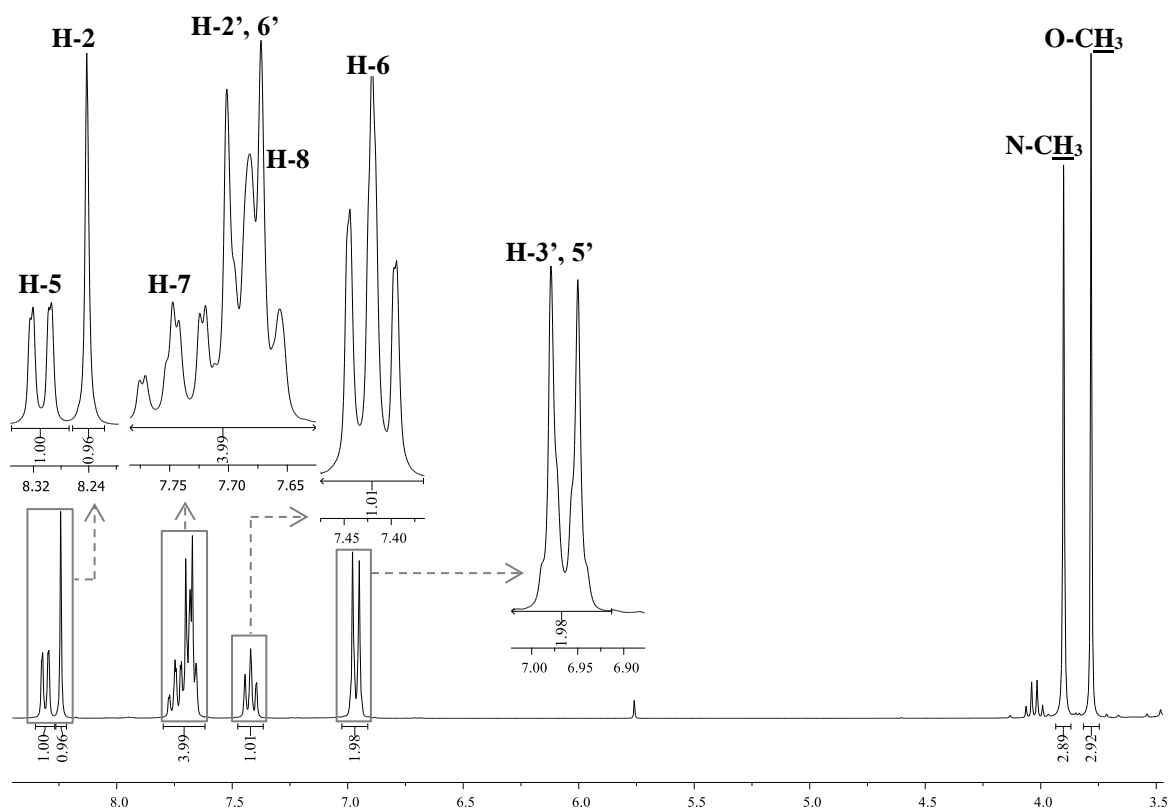


Figura 17. Espetro de RMN de ^1H da 1-metil-3-(4-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (**46b**) (300,13 MHz, DMSO-d_6).

À semelhança do que acontece para o composto não substituído **46a**, o espectro de RMN de ^{13}C da 1-metil-3-(4-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (**46b**) apresenta um sinal a elevados valores de frequência relativo à ressonância do carbono carbonílico C-4 δ 174,3 ppm ($\Delta\delta = +0,01$ ppm), a presença a baixos valores de frequência (δ 40,0 ppm) de um sinal devido à ressonância do carbono do grupo metilo (N-CH_3) e ainda um sinal correspondente à ressonância do carbono do grupo metoxilo O-CH_3 a δ 55,0 ppm (**Figura 18**).

As identificações das ressonâncias dos restantes carbonos foram atribuídas tal como no caso do composto **46a**, ou seja, através da análise dos espectros bidimensionais de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) e de HMBC por isso não se apresentam a respetivas figuras, mas destacam-se os seguintes sinais:

- C-2 que surge a valores mais elevados de frequências, δ 143,3 ppm, devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo e ao efeito indutivo desprotetor do átomo de nitrogénio ligado ao grupo metilo (N-CH_3), tem um $\Delta\delta = +0,3$ ppm pelo que não é muito afetado pelo substituinte O-CH_3 em *para*;

- C-4' surge a δ 158,0 ppm, muito mais desprotegido do que no caso de **46a** $\Delta\delta = +31,5$ ppm, uma vez que está ligado ao grupo metoxilo, que é desprotetor por efeito indutivo devido à elevada eletronegatividade do átomo de oxigênio.
- C-3',5' surgem a δ 113,3 ppm, muito protegidos, quando comparados com o composto **46a** $\Delta\delta = -15,1$ ppm, devido ao efeito mesomérico protetor do grupo metoxilo;
- C-1' surge a δ 128,1 ppm, mais protegido do que o mesmo sinal no composto **46a** ($\Delta\delta = -7,1$ ppm), devido ao efeito mesomérico protetor do grupo metoxilo na posição *para*;

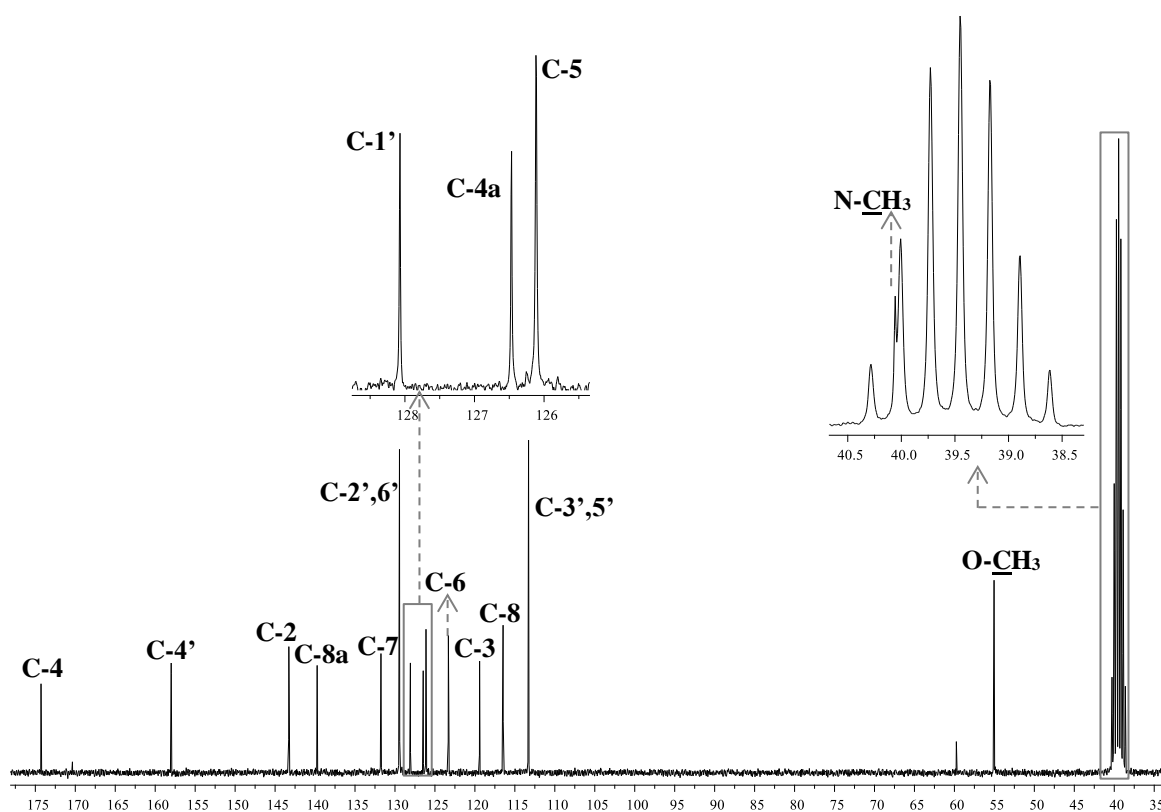
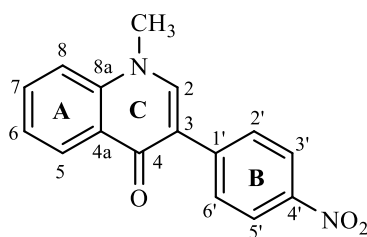


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C da 1-metil-3-(4-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (**46b**) (75,47 MHz, DMSO-d_6).

Como exemplo de um derivado com um substituinte sacador de elétrons na posição *para* do anel **B** escolheu-se a 1-metil-3-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**46f**).



De modo semelhante ao observado para os compostos **46a** e **46b**, o espectro de RMN de ^1H do derivado **46f** (Figura 19) apresenta um sinal em forma de singuleto, a δ 3,97 ppm ($\Delta\delta = +0,06$ ppm), devido à ressonância dos prótons do grupo metilo (N-CH_3) e um singuleto (δ 8,59 ppm; $\Delta\delta = +0,29$ ppm) atribuído à ressonância de H-2. Os sinais devidos à ressonância dos prótons do anel **A**, H-5, H-6, H-7 e H-8 surgem nos desvios químicos típicos de prótons aromáticos, a δ 8,34; 7,51; 7,83 e 7,76 ppm, respetivamente, e a ressonância destes prótons não sofre desvios significativos devido à introdução do substituinte no anel **B**.

No que diz respeito ao assinalamento dos prótons do anel aromático **B**, verifica-se aqui a influência do substituinte na posição *para* e do seu caráter sacador de elétrons, observando-se os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons deste anel a:

- H-2',6' surgem a δ 8,14 ppm na forma de um duplete que resulta do acoplamento a 3 ligações com os prótons H-3',5' (3J 8,9 Hz). Estes prótons encontram-se mais desprotegidos do que os mesmos prótons na 3-fenil-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona, $\Delta\delta = +0,40$ ppm, devido ao efeito fortemente sacador de elétrons do grupo nitro e portanto desprotetor;
- H-3',5' surgem a δ 8,28 ppm na forma de duplete, resultante do acoplamento a 3 ligações com os prótons H-2',6' (3J 8,9 Hz). De notar que estes prótons se encontram muito mais desprotegidos quando comparados com os mesmos prótons na 3-fenil-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**46a**) ($\Delta\delta = +0,89$ ppm), uma vez que o grupo substituinte 4'-NO₂ é sacador de elétrons e tem um efeito mesomérico desprotetor da posição *orto*, desprotegendo fortemente os prótons H-3',5'. Além disso, o efeito do campo elétrico intramolecular gerado pelo grupo nitro afeta a densidade eletrónica da molécula podendo distorcer a ligação C-H contribuindo também para a desproteção destes prótons.

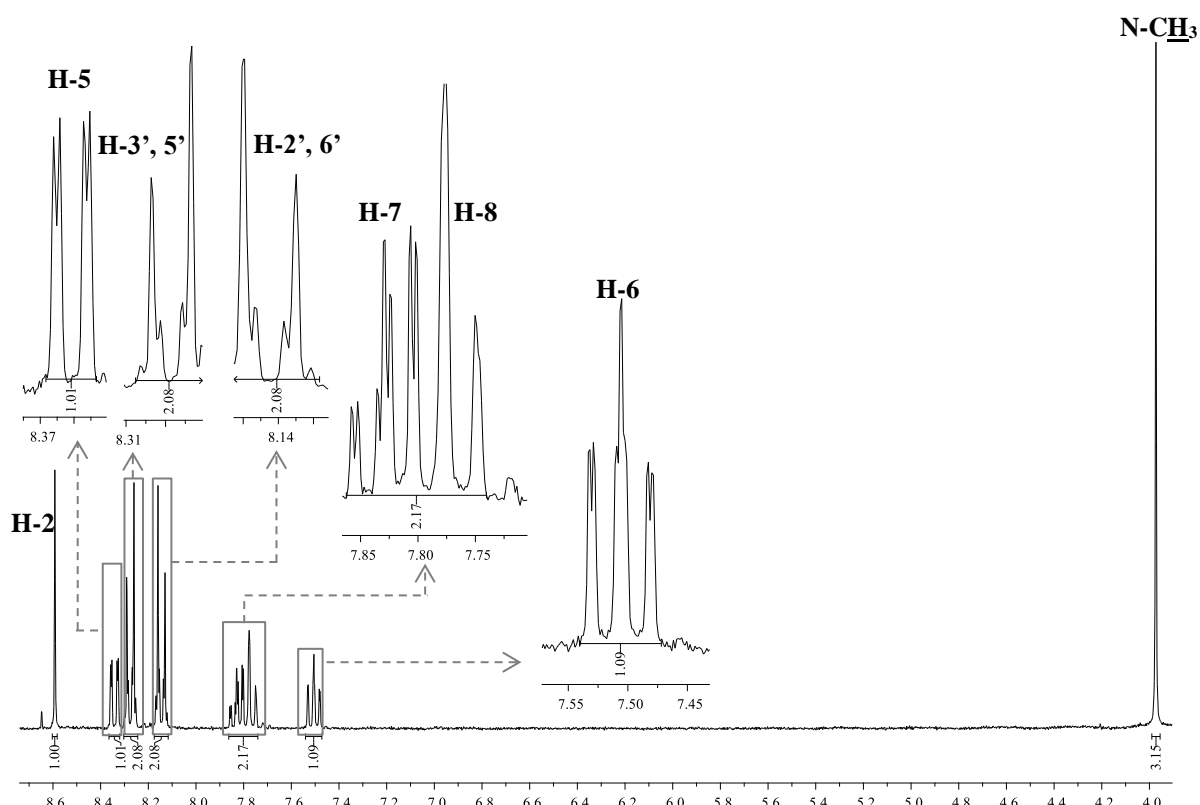


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H da 1-metil-3-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**46f**) (300,13 MHz, DMSO- d_6).

De modo semelhante ao observado para o composto não substituído **46a**, o espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 20**) da 1-metil-3-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**46f**) apresenta a elevados valores de frequência um sinal relativo à ressonância do carbono carbonílico C-4 a δ 174,0 ppm e a baixos valores de frequência (δ 40,6 ppm) um sinal devido à ressonância do carbono do grupo metilo (N-CH_3).

As identificações das ressonâncias dos restantes carbonos foram atribuídas através da análise dos espectros bidimensionais de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) e de HMBC. Assim, destacam-se os seguintes sinais:

- C-2 que surge a maior valor de frequência, δ 145,5 ppm, devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo e ao efeito indutivo desprotetor do átomo de nitrogénio ligado ao grupo metilo (N-CH_3). Este sinal apresenta um $\Delta\delta = +2,5$ ppm para maiores valores de frequência devido ao efeito sacador do grupo substituinte NO_2 em *para* no anel B;

- C-5 e C-7 (δ 126,2 e 132,5 ppm, respetivamente) que surgem mais desprotegidos do que C-6 e C-8 (δ 124,3 e 117,0 ppm, respetivamente) devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo;
- C-4' surge a δ 145,5 ppm, muito mais desprotegido do que no caso de **46a** ($\Delta\delta$ +19,0 ppm), uma vez que está ligado ao grupo nitro, que desprotege por indução o carbono *ipso* (C-4' neste caso), devido à elevada eletronegatividade do átomo de nitrogénio;
- C-2',6' surgem a δ 128,7 ppm, semelhante ao que se verificava no composto não substituído **46a**;
- C-3',5' surgem a δ 123,2 ppm, mais protegidos, quando comparados com o composto **46a** ($\Delta\delta$ = -5,2 ppm), o que contraria a alta capacidade sacadora do grupo substituinte nitro por efeito mesomérico. O facto de estes carbonos se encontrarem mais protegidos, neste caso, pode dever-se ao campo elétrico intramolecular gerado pelo grupo nitro que afeta a densidade eletrónica da molécula podendo distorcer a ligação C-H e deslocando os eletrões desta ligação para junto dos carbonos C-3',5' que estão em posição *orto*, aumentando assim a densidade eletrónica junto dos mesmos;^[120]
- C-1' surge a δ 143,2 ppm, mais desprotegido do que o mesmo sinal no composto **46a**, $\Delta\delta$ = +7,3 ppm, devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo nitro.

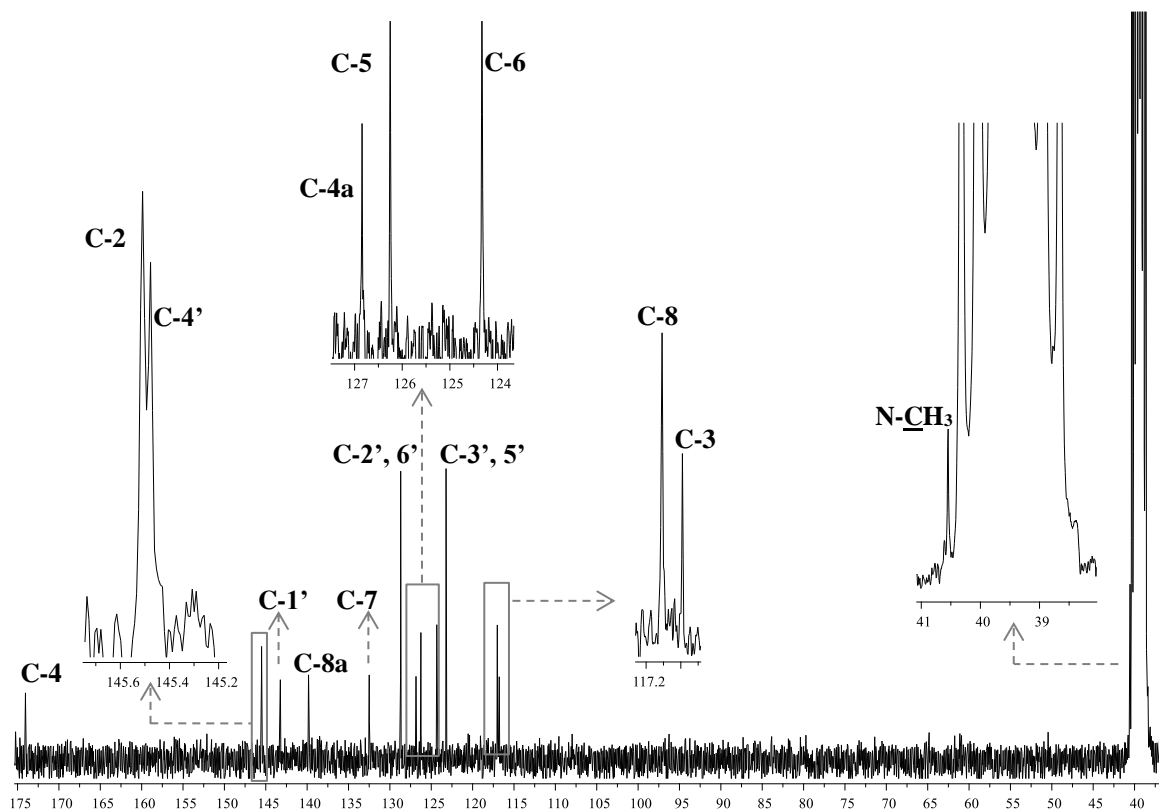
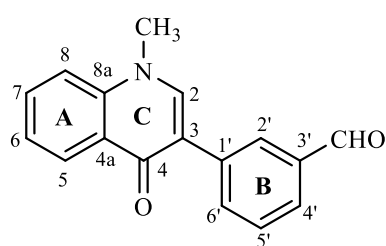


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C de 1-metil-3-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona (**46f**) (75,47 MHz, DMSO-d_6).

Para mostrar o efeito de um substituinte sacador de elétrons na posição *meta* no anel B escolheu-se como exemplo a 3-(3-formilfenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**46h**).



De modo semelhante ao observado para os compostos **46a**, **b**, **f** o espectro de RMN de ^1H do composto **46h** apresenta um sinal em forma de singuleto, a δ 3,94 ppm ($\Delta\delta = +0,03$ ppm), devido à ressonância dos prótons do grupo metilo (N-CH_3) e um singuleto (δ 8,45 ppm; $\Delta\delta = +0,15$ ppm) atribuído à ressonância de H-2 (**Figura 21**). Os sinais devidos à ressonância dos prótons do anel A, H-5, H-6, H-7 e H-8 surgem nos desvios químicos típicos de prótons aromáticos, a δ 8,31; 7,47; 7,82 e 7,72 ppm, respetivamente, e a ressonância destes prótons não sofre desvios significativos devido à introdução do substituinte no anel B.

No que diz respeito ao assinalamento dos prótons do anel aromático B, verifica-se aqui a influência do substituinte com caráter sacador de elétrons, na posição *meta* e os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons:

- H-2' surge a δ 8,34 ppm na forma de singuleto largo. Este próton encontra-se mais desprotegido do que na 3-fenil-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**46a**) ($\Delta\delta = +0,60$ ppm) devido ao efeito sacador de elétrons do grupo formilo que desprotege este próton;
- H-4' surge a δ 7,78 ppm na forma de duplo duplete resultante do acoplamento a 3 ligações com o próton H-5' (3J 7,8 Hz) e a longa distância com o próton H-6' (4J 1,5 Hz), e H-6' surge a δ 8,10 ppm na forma de duplo tripleto, resultante do acoplamento a 3 ligações com o próton H-5' (3J 7,8 Hz) e a longa distância com os prótons H-4' e H-2' (4J 1,5 Hz). Também os prótons H-4' e H-6' se encontram mais desprotegidos do que na 3-fenil-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**46a**) ($\Delta\delta = +0,49$ e $+0,36$ ppm, respectivamente), uma vez que o grupo substituinte CHO é sacador de elétrons e tem um efeito mesomérico desprotetor da posição *orto* e *para*;
- H-5' surge a δ 7,63 ppm na forma de tripleto, resultante do acoplamento a 3 ligações com os prótons H-4' e H-6' (3J 7,8 Hz).

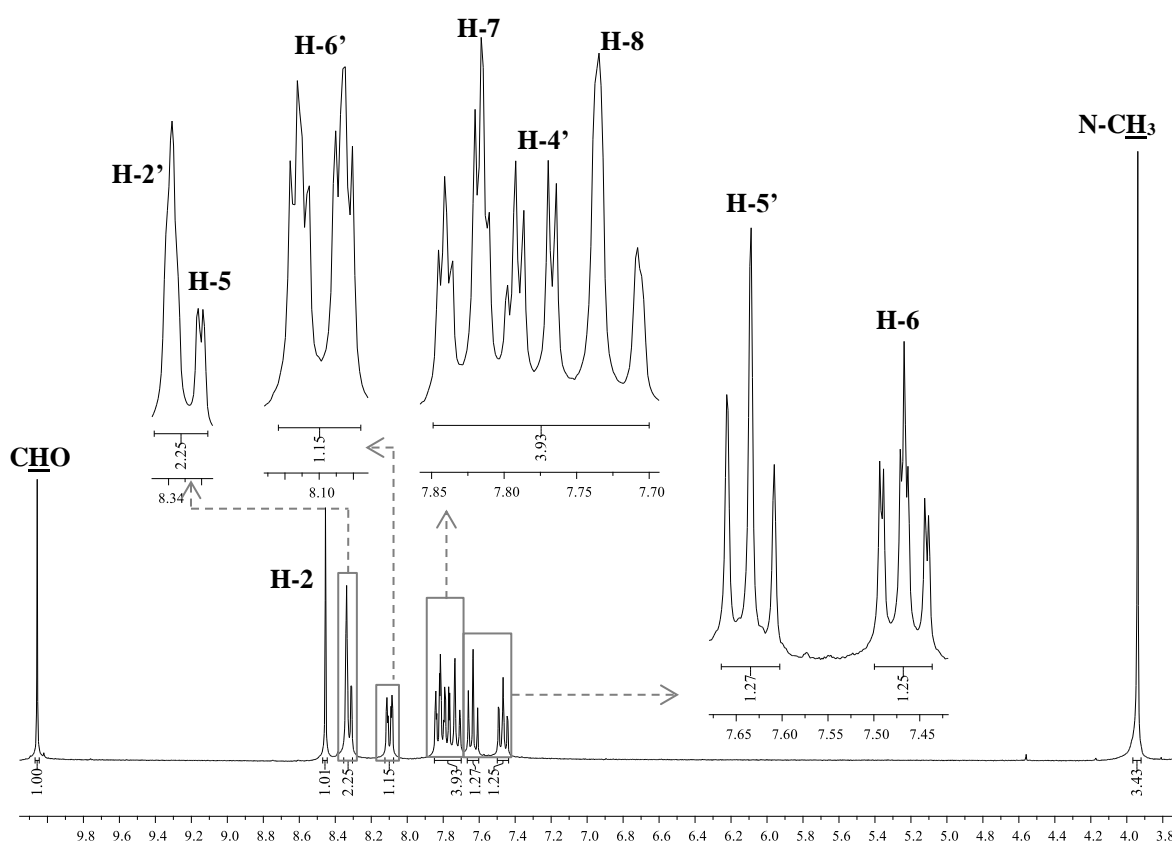


Figura 21. Espetro de RMN de ^1H da 3-(3-formilfenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**46h**) (300,13 MHz, DMSO-d_6).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **46h** (Figura 22) observa-se, de modo semelhante ao observado para o composto não substituído **46a**, um sinal relativo à ressonância do carbono carbonílico C-4 (δ 174,2 ppm) e a presença a baixos valores de frequência (δ 40,3 ppm) de um sinal devido à ressonância do carbono do grupo metilo (N-CH_3). Apresenta ainda um sinal a frequências muito elevadas, δ 193,4 ppm, correspondente ao carbono carbonílico do grupo formilo.

Da mesma forma que se procedeu para os compostos anteriores, as identificações das ressonâncias dos restantes carbonos foram atribuídas através da análise dos espectros bidimensionais de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) e de HMBC, destacam-se os seguintes sinais:

- C-2 que surge a δ 144,4 ppm, devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo e ao efeito indutivo desprotetor do átomo de nitrogénio ligado ao grupo metilo (N-CH_3), apresentando um $\Delta\delta = +0,2$ ppm pelo que não é muito afetado pelo grupo substituinte CHO em *meta* no anel B;
- C-5, C-6, C-7 e C-8 surgem a δ 126,2; 123,9; 132,2 e 116,8 ppm, respetivamente, e não diferem muito dos desvios que os mesmos carbonos apresentam no composto não substituído **46a**, pelo que estes carbonos não sofrem efeito do substituinte CHO em *meta* no anel B;
- C-1' surge a δ 136,8 ppm, ligeiramente mais desprotegido do que o mesmo sinal no composto **46a**, $\Delta\delta = +0,9$ ppm, mas não parece sofrer o efeito do substituinte sacador CHO na posição 3' do anel B;
- C-2'; C-4' e C-5' surgem a δ 129,4; 127,6 e 128,8 ppm, valores muito semelhantes ao desvio dos mesmos carbonos no composto não substituído **46a**, sugerindo que não são afetados pela introdução do grupo sacador CHO na posição *meta* no anel B;
- C-3' surge a δ 136,1 ppm, mais desprotegido do que o mesmo carbono no composto **46a**, por estar diretamente ligado ao grupo formilo que é sacador de eletrões;
- C-6' surge a δ 134,3 ppm, mais desprotegido do que o mesmo carbono no composto **46a**, $\Delta\delta = +6,4$ ppm, uma vez que o C-6' sofre o efeito sacador do grupo CHO pois encontra-se em posição *para* em relação a este substituinte.

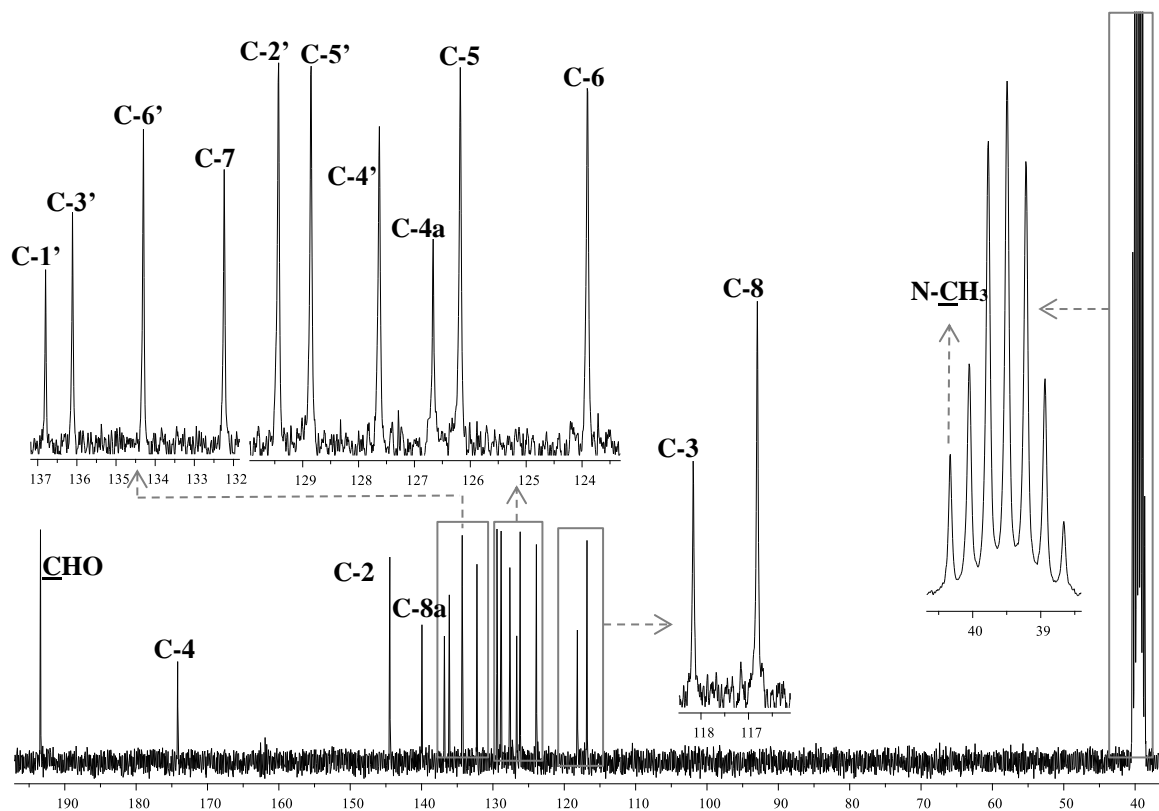


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C da 3-(3-formilfenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**46h**) (75,47 MHz, DMSO-d_6).

Tabela 17. Desvios químicos (ppm, a partir de TMS), constantes de acoplamento (*J*, Hz) e multiplicidade de RMN de ¹H de 3-aryl-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **46a-k**.

Composto Sinal	46a	46b	46c	46d	46e	46f	46g	46h	46i	46j	46k
N-CH₃	s, 3,91	s, 3,90	s, 3,88	s, 3,90	s, 3,95	s, 3,97	s, 3,80	s, 3,94	s, 3,92	s, 3,93	s, 3,89
H-2	s, 8,30	s, 8,24	s, 8,18	s, 8,20	s, 8,50	s, 8,59	s, 8,33	s, 8,45	s, 8,28	s, 8,37	s, 8,18
H-5	dd, 8,32 <i>J</i> 8,1 e 1,4 Hz	dd, 8,30, <i>J</i> 8,0 e 1,5	dd, 8,28 <i>J</i> 8,0 e 1,5	dd, 8,29 <i>J</i> 8,0 e 1,4	dd, 8,33, <i>J</i> 7,6 e 1,5	dd, 8,34, <i>J</i> 8,0 e 1,6	dd, 8,32, <i>J</i> 7,9 e 1,6	dd, 8,31, <i>J</i> 8,0 e 1,5	dd, 8,31 <i>J</i> 8,0 e 1,6	dd, 8,31, <i>J</i> 8,1 e 1,5	d, 8,28, <i>J</i> 7,6
H-6	m, 7,37-7,46	ddd, 7,42, <i>J</i> 8,0, 6,9 e 1,0	ddd, 7,40 <i>J</i> 8,0; 6,8 e 0,9	ddd, 7,40 <i>J</i> 8,0; 6,8 e 0,9	dt, 7,48, <i>J</i> 7,6 e 0,8	ddd, 7,51, <i>J</i> 8,0; 6,8 e 1,1	ddd, 7,45, <i>J</i> 7,9; 6,9 e 1,1	ddd, 7,47, <i>J</i> 8,0, 6,8 e 1,2	ddd, 7,43 <i>J</i> 8,0; 6,8 e 1,1	ddd, 7,45, <i>J</i> 8,1; 6,8 e 1,2	t, 7,41, <i>J</i> 7,6
H-7	m, 7,76-7,79	ddd, 7,74, <i>J</i> 9,3; 6,9 e 1,5	ddd, 7,73 <i>J</i> 8,5; 6,8 e 1,5	ddd, 7,74 <i>J</i> 8,4; 6,8 e 1,4	ddd, 7,80, <i>J</i> 8,4; 7,6 e 1,5	ddd, 7,83, <i>J</i> 8,2; 6,8 e 1,6	ddd, 7,77, <i>J</i> 8,2; 6,9 e 1,6	ddd, 7,82, <i>J</i> 7,6; 6,8 e 1,5	ddd, 7,76 <i>J</i> 8,4; 6,8 e 1,6	ddd, 7,79, <i>J</i> 8,2; 6,8 e 1,5	dd, 7,74, <i>J</i> 8,3 e 7,6
H-8	d, 7,68 <i>J</i> 8,3 Hz	m, 7,66-7,68	d, 7,66 <i>J</i> 8,5	d, 7,67 <i>J</i> 8,4	d, 7,73 <i>J</i> 8,4	dd, 7,76, <i>J</i> 8,2; 1,1	dd, 7,69, <i>J</i> 8,2 e 1,1	dd, 7,72, <i>J</i> 7,6 e 1,2	dd, 7,69 <i>J</i> 8,4; 1,1	dd, 7,71 <i>J</i> 8,2 e 1,2	d, 7,67, <i>J</i> 8,3
H-2'	d, 7,74 <i>J</i> 7,3	d, 7,68 <i>J</i> 8,9	d, 7,53 <i>J</i> 7,4	d, 7,60 <i>J</i> 8,8	d, 7,93, <i>J</i> 6,9	d, 8,14, <i>J</i> 8,9	m, 7,38-7,39	s largo, 8,34	d, 7,42 <i>J</i> 2,0	d, 8,07, <i>J</i> 2,4	s, 7,29,
H-3'	t, 7,40 <i>J</i> 7,3	d, 6,96 <i>J</i> 8,9	d, 6,79 <i>J</i> 7,4	d, 6,76 <i>J</i> 8,8	d, 8,06, <i>J</i> 6,9	d, 8,28, <i>J</i> 8,9	----	----	----	----	----
3'-OCH₃	----	----	----	----	----	----	s, 3,92	----	s, 3,80	----	----
3'-CHO	----	----	----	----	----	----	----	s, 10,1	----	s, 10,4	----
3'-CH₃	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	s, 2,20
H-4'	tt, 7,29 <i>J</i> 7,3; 1,3	----	----	----	----	----	m, 7,38-7,39	dd, 7,78, <i>J</i> 7,8 e 1,5	----	----	----
4'-OCH₃	----	s, 3,78	----	----	----	----	----	----	s, 3,78	s, 3,96	----
4'-OH	----	----	s largo, 9,53	----	----	----	----	----	----	----	s largo, 8,23
4'-N(CH₃)₂	----	----	----	s, 2,91	----	----	----	----	----	----	----
4'-CHO	----	----	----	-----	s, 10,0	----	----	----	----	----	-----
H-5'	t, 7,40 <i>J</i> 7,3	d, 6,96 <i>J</i> 8,9	d, 6,79 <i>J</i> 7,4	d, 6,76 <i>J</i> 8,8	d, 8,06, <i>J</i> 6,9	d, 8,28, <i>J</i> 8,9	m, 7,31-7,34	t, 7,63, <i>J</i> 7,8	d, 6,98 <i>J</i> 8,4	d, 7,29, <i>J</i> 6,9	-----
5'-CH₃	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	s, 2,20
H-6'	d, 7,74 <i>J</i> 7,3	d, 7,68 <i>J</i> 8,9	d, 7,53 <i>J</i> 7,4	d, 7,60 <i>J</i> 8,8	d, 7,93, <i>J</i> 6,9	d, 8,14, <i>J</i> 8,9	m, 7,31-7,34	dt, 8,10, <i>J</i> 7,8 e 1,5	dd, 7,30 <i>J</i> 8,4 e 2,0	dd, 8,10, <i>J</i> 6,9 e 2,4	s, 7,29

Tabela 18. Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 3-*aril*-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **46a-k**.

Composto Sinal	46a	46b	46c	46d	46e	46f	46g	46h	46i	46j	46k
N-CH₃	40,1	40,0	40,3	40,2	40,3	40,6	40,3	40,3	40,3	40,3	39,7
C-2	143,0	143,3	143,3	142,7	145,0	145,5	144,1	144,4	143,5	143,7	143,1
C-3	119,6	119,4	119,8	120,1	117,9	116,8	119,3	118,2	126,6	118,1	120,2
C-4 (C=O)	174,2	174,3	174,0	174,4	174,1	174,0	174,2	174,2	174,3	174,2	174,4
C-4a	126,7	126,5	126,5	126,4	126,7	126,8	126,7	126,7	128,5	126,5	126,6
C-5	126,2	126,1	126,2	126,2	126,2	126,2	126,2	126,2	126,2	126,1	126,2
C-6	123,5	123,3	123,6	123,2	124,0	124,3	123,6	123,9	123,4	123,7	123,3
C-7	131,9	131,8	132,1	131,7	132,3	132,5	132,0	132,2	131,9	132,1	131,8
C-8	116,6	116,5	116,7	116,5	116,8	117,0	116,6	116,8	116,6	116,7	116,6
C-8a	139,9	139,7	139,8	139,7	139,8	139,8	139,8	139,9	139,7	139,9	139,8
C-1'	135,9	128,1	126,5	123,7	134,2	143,2	137,2	136,8	119,4	128,3	126,5
C-2'	127,9	129,4	129,4	129,0	129,2	128,7	114,1	129,4	112,4	136,4	128,5
C-3'	128,4	113,3	115,2	112,0	128,4	123,2	159,0	136,1	148,1	123,7	123,6
3'-OCH₃	-----	-----	-----	-----	-----	-----	55,0	-----	55,5	-----	-----
3'-CHO	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	193,4	-----	189,2	-----
3'-CH₃	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	16,9
C-4'	126,5	158,0	149,3	149,3	142,3	145,5	112,0	127,6	147,7	160,4	152,2
4'-OCH₃	-----	55,0	-----	40,3	-----	-----	-----	-----	55,5	56,1	-----
4'-N(CH₃)₂	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
4'-CHO	-----	-----	-----	-----	192,6	-----	-----	-----	-----	-----	-----
C-5'	128,4	113,3	115,2	112,0	128,4	123,2	128,9	128,8	111,5	112,4	123,6
5'-CH₃	-----	-----	-----	-----	192,6	-----	-----	-----	-----	-----	16,9
C-6'	127,9	129,4	129,4	129,0	129,2	128,7	120,7	134,3	120,6	127,4	128,5

3.4. Reações de acoplamento cruzado carbono-carbono: síntese de derivados de 3-estiril-1-metilquinolin-4(1H)-onas através da reação de Heck

3.4.1. Atividade biológica e nomenclatura de 3-estiril-1-metilquinolin-4(1H)-onas

Como foi referido anteriormente o núcleo quinolin-4(1H)-ona pode ser encontrado em vários produtos naturais e é considerado uma estrutura privilegiada, especialmente para medicamentos anti-infecciosos.^[121] No entanto, quando convenientemente funcionalizados estes compostos apresentaram potencial atividade como agentes antitumorais,^[80b, 122] antivirais^[122c] e também como agonistas do recetor CB₂.^[123] Em particular as (*E*)-3-estirilquinolin-4(1H)-onas¹ são análogos das (*E*)-3-arylquinolin-4(1H)-onas e aza análogos das (*E*)-3-estiril-4H-cromen-4-onas², compostos importantes, cujo potencial biológico permanece inexplorado. A semelhança estrutural das (*E*)-3-estirilquinolin-4(1H)-onas com as (*E*)-3-estiril-4H-cromen-4-onas, que apresentam atividade antifúngica e antibacteriana,^[124] realçam o potencial biológico destes derivados de quinolin-4(1H)-onas (Figura 23).

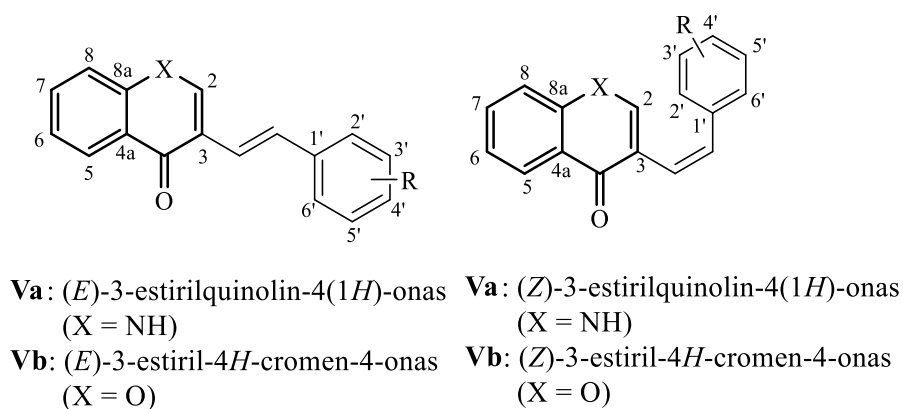


Figura 23. Estrutura e numeração das 3-estirilquinolin-4(1H)-onas (**Va**).

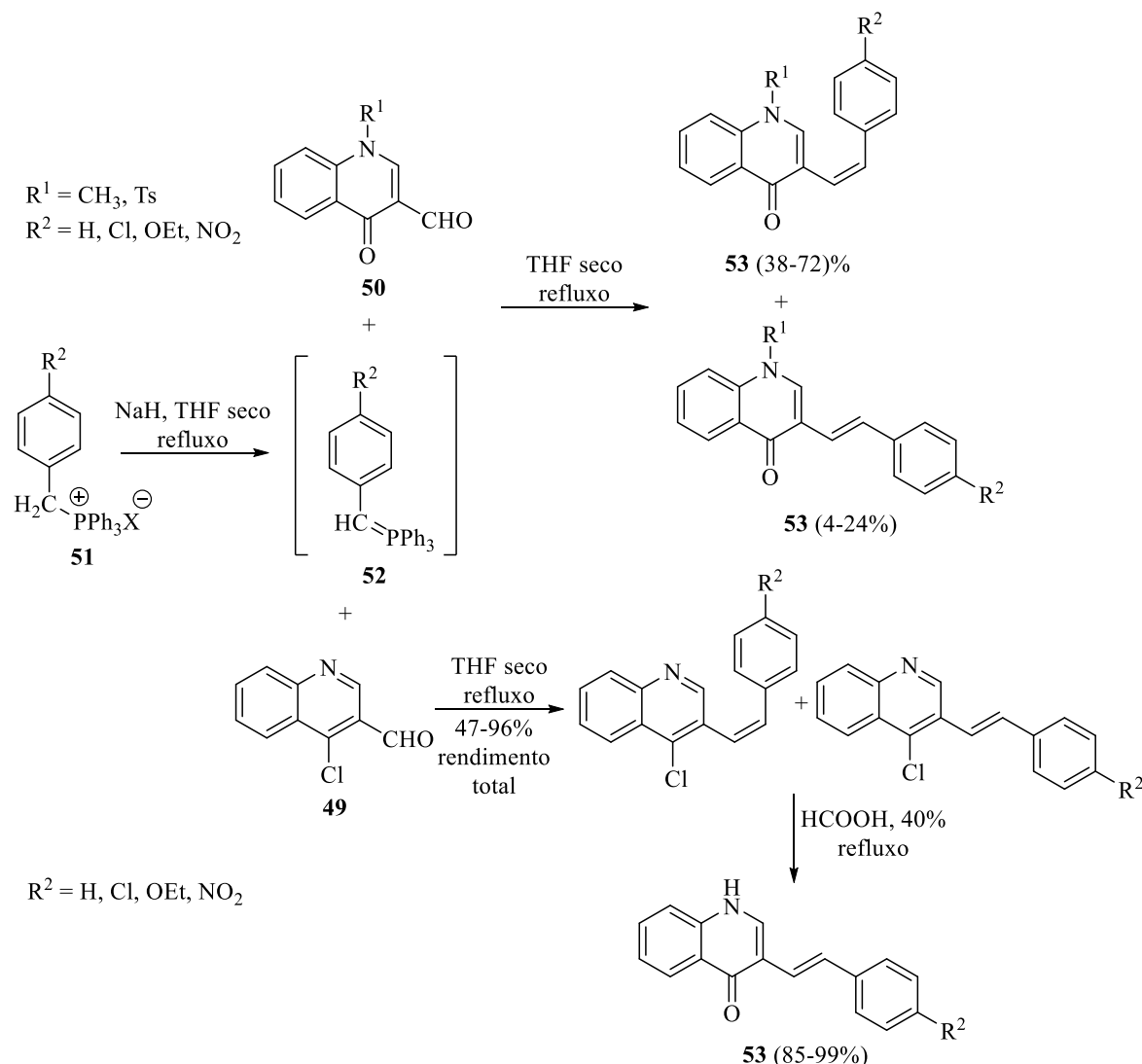
^{1,2} Por uma questão de simplificação da linguagem estes compostos serão designados de um modo geral como (*E*)-3-estirilquinolin-4(1H)-onas e (*E*)-3-estiril-4H-cromen-4-onas, contudo segundo as regras da IUPAC o nome atribuído a estes compostos deveria ser (*E*)-3-(2-arylvinil)quinolin-4(1H)-onas e (*E*)-3-(2-arylvinil)-4H-cromen-4-onas e será esta a nomenclatura usada sempre que seja feita referência a um derivado em particular.

A numeração e atribuição do nome a estes compostos é semelhante à atribuída às 3-arilquinolin-4(1*H*)-onas, descritas no subcapítulo 3.2., contudo no caso das (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas a unidade estrutural de quinolin-4(1*H*)-ona (benzo- γ -piridona), encontra-se substituída na posição 3 por um grupo estirilo. Quando existem substituintes no anel B, o grupo estirilo passa a designar-se por arilvinilo.

A numeração utilizada é a representada nas estruturas **Va (Figura 23)** e a designação (*E*) ou (*Z*) é atribuída consoante a configuração *trans* ou *cis* apresentada pela ligação dupla do grupo estirilo.

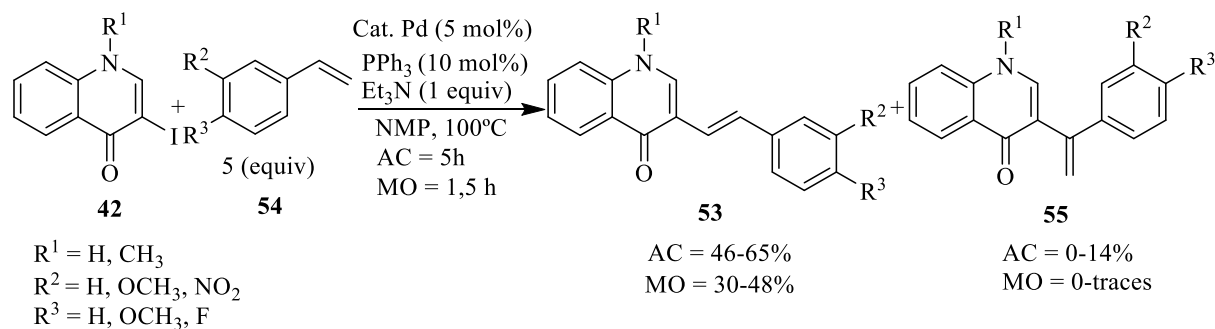
3.4.2. Métodos de síntese de 3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas mais comuns

Em relação à síntese das 3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas, tanto quanto sabemos, até à data, apenas dois métodos foram descritos na literatura. Um dos métodos consiste na reação de Wittig da 4-cloroquinolina **49** e de quinolin-4(1*H*)-onas-3-carbaldeídos (**50**) substituídos na posição 1 com íletos benzílicos **51**.^[125] As (*Z*)-3-estiril-1-(metil ou tosil)quinolin-4(1*H*)-onas (**53**) foram obtidas com elevada diastereosseletividade (38-72%), em relação aos isómeros (*E*)-3-estiril-1-(metil ou tosil)quinolin-4(1*H*)-onas (**53**) (4-24%), a partir da reação de 1-(metil- ou tosil)quinolin-4(1*H*)-ona-3-carbaldeído (**50**) com benzilidenotrifenilfosforanos (**52**), enquanto as (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas (**53**) foram obtidas, em muito bons rendimentos (85-99%) como o único produto, a partir da reação de Wittig da 4-cloroquinolina-3-carbaldeído (**49**) com benzilidenotrifenilfosforanos (**52**), seguida de hidrólise ácida.^[125]



Esquema 13. Síntese de 3-estirilquinolin-4-(1*H*)-onas pela reação de Wittig (adaptado de ^[125]).

O outro método de síntese que permite a obtenção de (*E*)-3-estirilquinolin-4-(1*H*)-onas (**53**) de uma forma mais direta, envolve a reação de acoplamento cruzado de Mizoroki-Heck (vulgarmente designada como reação de Heck) de 3-haloquinolin-4(1*H*)-onas **42** com estirenos (**54**), originando as (*E*)-3-estirilquinolin-4-(1*H*)onas pretendidas (**53**) com rendimentos moderados a bons (55-65%) após 5 h de reação.^[126] Com esta metodologia, em alguns casos, foi obtido como produto secundário, o regioisómero 3-(1-ariletenil)-1-metilquinolin-4-(1*H*)-ona (**55**), em quantidades vestigiais, em resultado do acoplamento na posição α do estireno.^[126] Silva e colaboradores experimentaram várias condições reacionais e também estudaram o efeito do aquecimento por MO nesta reação, o que levou à redução do tempo de reação de 5 para 1,5 h, embora os rendimentos do produto tenham sido inferiores (30-48%).^[126]



Esquema 14. Síntese de 3-estirilquinolin-4-(1*H*)-onas pela reação de Heck (adaptado de ^[126]).

3.4.3. Reação de Mizoroki-Heck

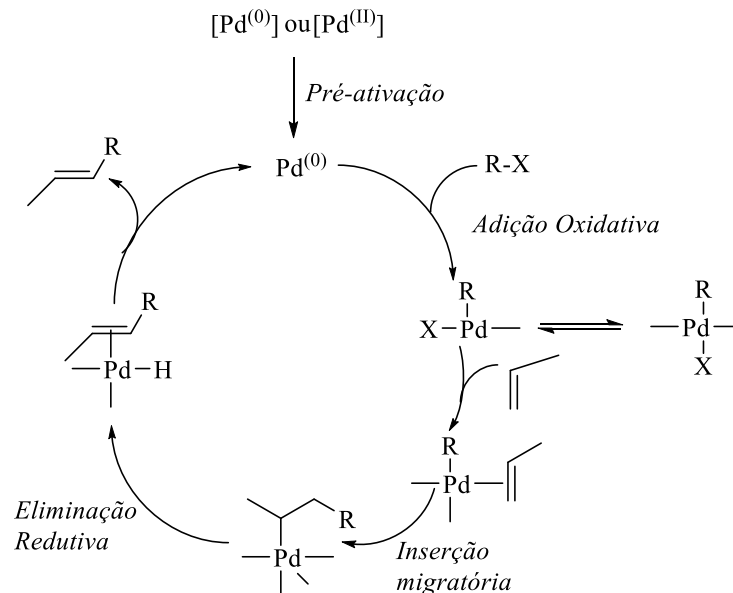
A reação de Heck é um método de formação de ligação carbono-carbono altamente versátil que tem tido ampla utilização na síntese de produtos naturais, produtos de química fina, produtos farmacêuticos, em polímeros e ciência dos materiais.^[111d, 127] A reação representa uma das formas mais simples de obter olefinas, dienos substituídos, e outros compostos insaturados, muitos dos quais são úteis como corantes, fármacos, entre outros produtos. A reação também é útil na síntese de polímeros, como já foi referido anteriormente, dando acesso a polímeros conjugados aplicáveis, por exemplo, como novos materiais para dispositivos optoeletrônicos.^[128] Devido à sua importância, é altamente desejável desenvolver procedimentos mais suaves e mais simples para esta reação.

O termo “química de Heck” está associado, em primeiro lugar com a arilação e alcenilação catalítica de olefinas, que constitui a reação de Heck ou reação de Mizoroki-Heck original, descoberta independentemente por Mizoroki^[129] e Heck^[130] e desenvolvida por Heck numa série de publicações fundamentais e tornada num método geral em química orgânica.^[128]

No que diz respeito ao mecanismo da reação, é apresentado no **esquema 15** uma versão simplificada que representa as principais etapas do ciclo catalítico da reação de Heck. O esquema é uma aproximação grosseira, uma vez que um único esquema, por mais detalhado que seja, não pode refletir todas as variantes relevantes de química da reação de Heck.

O ciclo catalítico inicia-se com a redução de Pd(II) a Pd(0) e com a geração da espécie ativa. Em medições cinéticas, esta fase é revelada com sendo o período latente (indutivo).

Devido ao caráter lábil dos complexos de Pd(0), na maioria dos casos, deve haver uma variedade de espécies mais e menos reativas com diferentes centros de coordenação.



Esquema 15. Esquema representativo do ciclo catalítico da reação de Heck.^[128]

No caso de sistemas catalíticos em que a fosfina está presente, a redução primária de Pd(II) a Pd(0) é provavelmente conseguida pela fosfina.^[131] A redução é assistida por nucleófilos rígidos, dos quais os mais comuns são iões hidróxido^[132] e alcóxido,^[133] água^[134] e água e iões acetato,^[131b] embora, em casos especiais, mesmo iões fluoreto na presença de água podem desempenhar esse papel.^[135]

Em sistemas catalíticos livres de fosfina, a redução de Pd(II) pode ser efetuada por aminas, se estas forem utilizadas como base, ou olefina.

Resultados e provas indiretas mostram que a redução de Pd(II) a Pd(0) pode também ser afetada por sais de amónio e fosfónio quaternários,^[136] possivelmente iniciadas por adição oxidativa às ligações C-N ou C-P. Com base nestes resultados preliminares, Herrmann e colaboradores relataram que a adição de TBAB elimina o passo de indução na reação catalisada por Pd de complexos de carbeno.^[137]

A adição oxidativa de complexos de metais de transição de baixa valência a ligações C-X está entre um dos processos básicos da química organometálica e prossegue como sendo um processo concertado em que a rutura da ligação C-X é mais ou menos perfeitamente sincronizada com a formação de ligações M-C e M-X. Ao contrário de mecanismos passo a passo de adição-eliminação de substituições aromáticas nucleofílicas ou vinílicas^[138] em que

a adição ao sistema insaturado é o passo primário e frequentemente o passo limitante da reação, a rutura da ligação C-X é rápida e a adição oxidativa é muito menos sensível aos substituintes no sistema insaturado, mas muito mais sensível à natureza do nucleófilo e à força das ligações C-X e M-X. A ordem de reatividade $I \gg OTf > Br \gg Cl$,^[139] comum na adição oxidativa, não tem precedentes na substituição nucleofílica em sp^2 -C, em que uma ordem mais ou menos oposta do efeito do grupo de saída é normal.^[128]

Na maioria dos casos, exceto para os complexos com ligandos quelantes, o produto isolável da adição oxidativa possui uma geometria *trans*, embora seja óbvio que o complexo *cis* deva ser formado em primeiro lugar. Além disso, é o complexo *cis* que entra na fase seguinte do ciclo catalítico. Estudos recentes revelaram explicitamente a formação do aduto *cis* e a isomerização *cis* \rightarrow *trans*.^[140] O último processo pode prosseguir por várias vias independentes, tanto por meio de dissociação-isomerização-adição como através de associação-pseudorrotação-dissociação.^[128]

A inserção migratória é o passo de formação do produto do ciclo catalítico da reação de Heck, em que se forma uma nova ligação C-C. Esta etapa é tida como a mais provável por ser responsável pela discriminação régio e estereosseletiva, bem como pela seletividade do substrato. Torna-se, portanto de especial importância, a compreensão de como este passo é realizado. Existem três possibilidades propostas na literatura:

(i) o complexo intermediário R-Pd-X comporta-se de modo semelhante a derivados organometálicos de metais de transição de início e não-metais de transição, como um carbanião, e a inserção é uma adição nucleofílica semelhante à encontrada no mecanismo de substituição nucleofílica vinílica.^[138a] A alta reatividade dos dadores típicos de Michael (acrilatos, acrilonitrilo, etc.) na reação de Heck é praticamente a única evidência a favor desta proposta mecanística, enquanto todos os outros resultados parecem refutá-la;

(ii) os intermediários R-Pd-X e particularmente R-Pd⁺ são eletrófilos centrados no metal e atacam a ligação dupla numa espécie de adição eletrofílica clássica. Este mecanismo é muito mais solidamente justificado pelos resultados experimentais e, pelo menos em alguns casos, tem-se mostrado relevante;

(iii) os intermediários R-Pd-X e R-Pd⁺ adicionam-se à ligação dupla através de um processo concertado. O estado variável de transição deste mecanismo é adaptável às exigências eletrônicas das espécies envolvidas, de uma forma flexível, bem conhecido para os mecanismos concertados clássicos S_N2 e outros mecanismos concertados comuns em

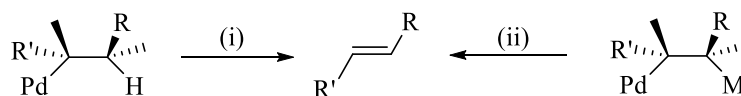
química orgânica. A capacidade de adaptação dos mecanismos concertados para fatores eletrônicos invoca fatores estéreos como fonte principal de todos os tipos de seletividade.^[128]

A reação do produto da adição oxidativa com olefinas requer que o paládio perca um dos ligandos para libertar um sítio de coordenação para o alceno. Para reações em presença de fosfina foram propostas duas vias diferentes: a via não polar iniciada pela saída do ligando neutro (fosfina na maioria dos casos) e a via catiónica ou polar iniciada pela saída do ligando aniônico.^[141] Embora sem o apoio de dados experimentais diretos, pode deduzir-se que em sistemas livres de fosfina a rota não polar dificilmente é concebível. Este facto pode ajudar a explicar porque a grande maioria das reações livres de fosfina são realizadas em meios polares ou na presença de aditivos, que ajudam a permuta de ligandos aniônicos.^[128]

Após a inserção migratória vem o passo em que o Pd(0) é libertado e inicia a próxima volta do ciclo da reação de Heck. Existem várias possibilidades descritas na literatura:

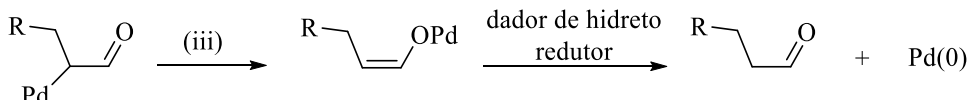
(i) o hidreto de paládio é eliminado para libertar a ligação dupla (caminho (i) no **Esquema 16**). Esta é a terminação mais comum da reação Mizoroki-Heck;

(ii) eliminação de outro complexo de Pd-M ocorre com o mesmo resultado (caminho (ii) no **Esquema 16**). A alternativa mais conhecida à via do hidreto (PdH) é a eliminação de Pd-SiX₃.^[142]



Esquema 16. Duas vias possíveis para o passo de terminação do ciclo catalítico da reação de Heck.^[128]

(iii) outros defendem que pode ocorrer Paladotropia originando um novo intermediário com a sua própria química. Há evidências de que tal processo pode ocorrer, por exemplo, na arilação de enonas, que dá origem ao produto de adição de Michael, em vez do produto de arilação de Heck (caminho (iii) no **Esquema 17**);



Esquema 17. Outra via possível para o passo de terminação do ciclo catalítico da reação de Heck.^[128]

(iv) a eliminação de PdH não pode ocorrer por razões estereoquímicas ou é lenta. A terminação ocorre por ataque nucleofílico no Pd, que ou por substituição nucleofílica ou por eliminação redutiva de nucleófilo coordenado leva à libertação de Pd(0);

(v) como em (iv) mas o intermediário alquilpaládio entra numa cascata catalítica de transformações catalisadas por Pd respeitando os princípios de economia de átomos.^[143]

Quase qualquer um dos ciclos catalíticos conhecidos pode derivar do ciclo de Heck primário: (1) a substituição alílica, (2) o acoplamento cruzado, (3) a “paladação” eletrofílica dando origem a *palladacycles* e suas transformações subsequentes, (4) a carbonilação, e (5) outra reação do tipo Heck, possivelmente levando ao próximo ciclo em cascata.

Nenhum dos passos do ciclo geral de Heck requer a presença de um ligando de fosfina, nem de qualquer outro ligando fortemente ligado no núcleo de coordenação do paládio. A adição oxidativa, a inserção migratória, e a eliminação de hidreto não necessitam do auxílio de ligandos específicos. A reatividade inerente do paládio não ligado é suficiente para a adição oxidativa na maioria dos tipos de ligações C-X. Por outro lado, os processos livres de fosfina podem levar a uma grande atividade catalítica e à possibilidade de realizar transformações catalíticas nos casos de elevadas exigências estereoquímicas. A desvantagem mais relevante de sistemas livres de fosfina é a instabilidade inerente aos ciclos catalíticos despoletados por complexos de paládio com um núcleo de coordenação indefinido. Incompatibilidade de velocidades de reação das etapas individuais, podem conduzir à desativação do catalisador e podem ser causadas por muitos fatores, incluindo a temperatura, variações de concentração, a variação da composição da mistura de reação no decurso da reação, etc. Ao longo do tempo mais dados experimentais têm vindo a revelar o potencial de sistemas livres de fosfina para a reação de Heck.

Como referido anteriormente é mais provável que as reações envolvendo sistemas livres de fosfina sigam através da via catiónica através da perda de ligando aniónico. Como tal, este tipo de reações são realizadas em solventes polares (como por exemplo DMF), e em particular em meio aquoso.

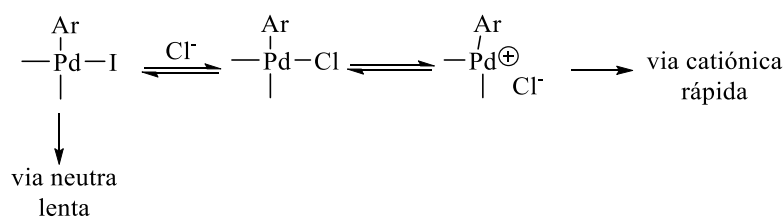
O desenvolvimento de procedimentos livres de fosfina para a reação de Heck está associado à introdução de agentes de transferência de fase, sais de halogeneto, e sistemas aquosos.^[144]

Como em qualquer reação que requer catálise básica, a reação de Heck é sensível a fenómenos de transferência de fase. O efeito benéfico que os sais quaternários de amónio

podem ter na reação de Heck foram observados pela primeira vez por Jeffery^[145] e, por isso, na literatura as condições em que reação de Heck é desenvolvida na presença de sais quaternários de amônio têm sido referidas como condições de Jeffery ou protocolo de Jeffery.

O sal quaternário de amônio pode desempenhar várias funções na reação de Heck:

(i) pode atuar como um agente de transferência de fase sólido-líquido nas reações catalisadas por sais sólidos, tais como acetato de sódio ou de potássio, carbonatos, hidrocarbonetos, fosfatos, *etc*, que são praticamente insolúveis nos solventes convencionais utilizados na reação de Heck; (ii) podem servir como agentes de transferência de fase líquido-líquido, por exemplo, nas reações que decorrem em solventes aquosos, em que a base é solúvel, mas o substrato não; (iii) halogenetos, acetatos, e possivelmente outros aniões podem servir como promotores para aumentar as velocidades de alguns passos do ciclo catalítico, como por exemplo, da adição oxidativa, devido ao aumento da densidade de eletrões no átomo de Pd, devido à formação de espécies aniônicas de Pd(0) mais ricas em eletrões. Este efeito foi revelado por Amatore e Jutand.^[146] Não só o sal de tetraalquilamônio, mas também outros sais de haletos, como o LiCl, podem ser ainda mais eficazes;^[147] (iv) pode atuar como um aditivo estabilizante para aumentar o tempo de vida de espécies de Pd(0) para estas se poderem ligar a substratos menos reativos com velocidades de adição oxidativa lentas. Este efeito é muito importante para os sistemas livres de fosfina; (v) pode atuar como um permutador de iões, que é particularmente importante para as reações com iodetos. A troca do iodeto por cloreto no núcleo de coordenação, por exemplo, do intermediário arilpaládio, pode levar à troca do mecanismo neutro para o catiónico (**Esquema 18**).^[128]



Esquema 18. Troca de haletos no núcleo de coordenação dos intermediários de Pd na reação de Heck.^[128]

No que diz respeito ao desenvolvimento desta reação em sistemas aquosos, é importante referir o trabalho pioneiro de Beletskaya e colaboradores em 1989,^[148] no qual efetuaram a reação de acoplamento de halogenetos de arilo com ácido acrílico, catalisada

por Pd, e do acrilonitrilo na presença de uma base (NaHCO_3 ou K_2CO_3) em água a 80-100°C, com sucesso. Descobriram assim, um novo e eficiente método para a síntese de ácidos cinâmicos substituídos e cinamonitrilo com rendimentos elevados. Alternativamente, as reações podem ser realizadas mais rapidamente e a uma temperatura baixa (50-60°C) usando KOAc como base.^[148]

Desde então, a reação de Heck catalisada por metais de transição em solventes aquosos foi sendo desenvolvida baseada em três protocolos principais: (i) sem ligandos de fosfina, utilizando sais de metais de transição em água ou solventes orgânicos aquosos; (ii) métodos com ligandos de fosfinas hidrófilas em solventes orgânicos e aquosos; e (iii) métodos de separação de fases recicláveis utilizando sistemas heterogêneos, em que o catalisador está na fase aquosa, e na fase orgânica hidrofóbica estão presentes os substratos, recebendo esta fase os produtos da reação. Outros protocolos que envolvem a utilização de água sobreaquecida, foram também relatados, mas apresentaram, em geral, muito fraca seletividade.^[149]

Um dos protocolos mais apelativos desenvolvidos para a reação de Heck em meio aquoso utiliza a água como solvente, na presença de um agente de transferência de fase adequado. Este protocolo foi empregue por Xia e colaboradores^[150] que utilizaram PEG (tanto como suporte polimérico e como CTF) no acoplamento de 4-iodobenzoato suportado em PEG com estireno e ácido acrílico, utilizando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5mol%) e Na_2CO_3 em água a 60°C, durante 1 a 4 h. Os produtos esperados foram obtidos após clivagem da resina com rendimentos de 94% e 76% respetivamente.

O aquecimento por MO provou ser muito eficaz no acoplamento de uma série de iodetos de arilo com estireno, acrilato de metilo e ácido acrílico, na presença de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mol%) como catalisador, em conjunto com TBAB e K_2CO_3 em água.^[151] Após 10 minutos de irradiação com MO (375 W) em atmosfera de árgon obtiveram-se exclusivamente *trans*-diastereómeros com rendimentos elevados (86-93%).

Cai e colaboradores descreveram a arilação de Heck do acrilonitrilo com uma variedade de iodetos de arilo, tanto com GSE como GDE, em água, conduzindo aos correspondentes (*E*)-cinamonitrilos com bons rendimentos.^[152] Da mesma forma, a arilação de Heck do acrilato de *n*-butilo e da acrilamida com iodetos de arilo, proporcionou os correspondentes (*E*)-cinamatos e (*E*)-cinamamidas com bons rendimentos.^[153]

Através da utilização de Amberlite IRA-400 (básica), como base e CTF, foram obtidos bons resultados na reação de Heck estereosseletiva do bromobenzeno, *p*-iodotolueno e *p*-iodoanisol com uma variedade de olefinas.^[154]

A combinação de água como solvente com AO provou ser eficiente em vários tipos de reações incluindo a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, como se referiu no subcapítulo anterior.^[59, 155] Com o objetivo de desenvolver um protocolo eficiente para a reação de Mizoroki-Heck, usando o AO, para preparar quinolin-4(1*H*)-onas potencialmente bioactivas, Silva e colaboradores realizaram a reação da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) com o estireno **54a** em água, utilizando Pd(OAc)₂ como catalisador, o TBAB como CTF e K₂CO₃ como base.

A 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) foi sintetizada seguindo a metodologia já publicada por Almeida e Silva.^[126, 155b, 156]

O uso de catalisadores de Pd sem ligando em combinação com sais de tetraalquilamônio (condições de Jeffery) é de particular relevância para este trabalho. Sob estas condições, o Pd(OAc)₂ é reduzido *in situ* a Pd(0) (o estireno pode atuar como agente redutor), que inicia o ciclo catalítico por adição oxidativa ao iodeto de arilo.^[144, 157] O mecanismo provável para a redução de Pd(II) a Pd(0) envolve um ataque nucleofílico intramolecular do acetato ao alceno (estireno ou acrilato de butilo) coordenado com o Pd(II), seguido por uma eliminação β-hidreto com saída de HPdOAc e formação subsequente de Pd(0) na presença de base (K₂CO₃).^[158]

Na presença de TBAB (ou outros sais do tipo R₄N⁺X⁻) ocorre a decomposição termolítica do Pd(OAc)₂ a 100-130°C que resulta na clivagem da ligação de Pd-OAc gerando nanopartículas de Pd(0) estabilizadas por Bu₄NBr⁻. Uma das principais vantagens das nanopartículas de Pd é que estas são cataliticamente ativas em quantidades muito mais baixas do que os catalisadores moleculares de Pd, devido à grande área de superfície das partículas. O caráter homogêneo/heterogêneo desta catálise ainda está em debate na comunidade científica.

De Vries e Reetz mostraram que a reação de Heck pode ser executada com a adição, de quantidades muito pequenas de catalisadores de paládio, à qual atribuem o termo de "quantidades homeopáticas" (de preferência de 0,01-0,1 mol%), mas também referem que quando se utilizam concentrações muito baixas de metal, a velocidade da reação é demasiado lenta para ser prática.^[159]

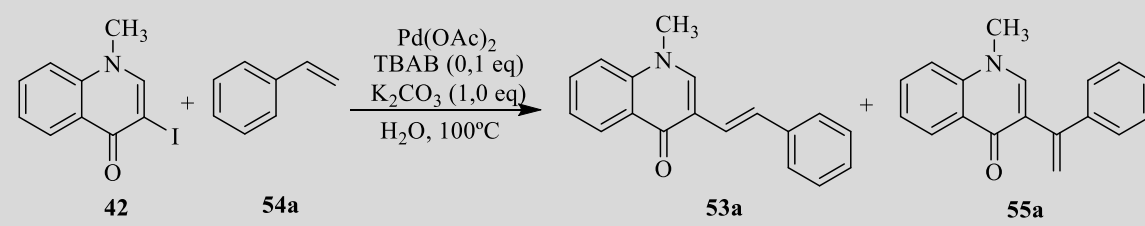
3.4.4. Síntese de 3-estiril-1-metilquinolin-4(1H)-onas através da reação de Heck: otimização de condições

Para sintetizar 3-estirilquinolin-4(1H)-onas **53** via acoplamento de Heck fez-se reagir a 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**42**) com os estirenos **54a-e**.

Foram testadas diferentes condições reacionais nomeadamente no que se refere ao efeito do tipo de aquecimento e quantidade de catalisador de Pd. Os resultados obtidos estão sumarizados na **tabela 19**.

Numa primeira tentativa a reação de 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**42**) com o estireno **54a** foi realizada usando uma baixa quantidade de catalisador de Pd (0,5 mol%) e obteve-se o produto esperado, a (*E*)-3-(2-fenilvinil)quinolin-4-(1H)-ona (**53a**) com baixo rendimento (54%), após 30 minutos de tempo de reação (**Tabela 19, entrada 1**).

Tabela 19: Otimização da reação de acoplamento cruzado de Heck da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**42**) com o estireno **54a** e efeito do método de aquecimento no rendimento da reação.

						
Entrada	Método de aquecimento	Estireno (equiv)	Pd(OAc) ₂ (equiv)	Tempo (min.)	Rendimento de 53a (%) ^[a]	Rendimento de 55a (%)
1	AO	5	0,005	30	54	-----
2	AO	5	0,05	30	68	10 ^[b]
3	AO	3	0,05	45	37 ^[c]	-----
4	AO	5	0,05	15	53	-----
5	AO	5	0,05	60 ^[d]	80	-----
6	MO	5	0,05	30	57 ^[e]	vestígios
7	AC	5	0,05	240	16 ^[f]	-----

[a] Rendimentos do composto isolado. [b] Rendimento calculado por RMN. [c] Recuperou-se 33% de reagente de partida **42**. [d] O tempo de reação foi 15+15+30 min. [e] Reação assistida por MO foi efetuada numa cavidade circular monomodo (300 W máx potência do magnetirão). A reação foi levada a cabo num recipiente fechado de 10 mL, cheio com 4 mL da mistura de reação e fechado com uma tampa. As medições de temperatura foram registadas através de um sensor de infravermelhos, que monitoriza e controla as condições de temperatura do vaso de reação localizada na cavidade do instrumento. [f] Um balão de fundo redondo foi imerso num banho de óleo a 100°C; recuperou-se 73% de material de partida **42**.

Com base nos resultados obtidos anteriormente na reação de Suzuki-Miyaura,^[155b] a reação da quinolin-4(1*H*)-ona **42** com o estireno **54a**, foi realizada utilizando 5 mol% de catalisador de Pd. Nestas condições, após 30 minutos de tempo de reação o produto **46a** foi obtido com um rendimento de 68% e um outro produto secundário, a 3-(1-feniletênil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **55a**, foi obtida com um rendimento de 10% (**Tabela 19, entrada 2**). Como o estireno polimeriza facilmente, decidiu-se aumentar a quantidade para 5 equiv para assegurar o consumo completo da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona de partida **42**. Esta parece ser a quantidade ideal, uma vez que quando a reação foi realizada com 3 equiv de estireno o produto **53a** foi obtido com um rendimento de 37%, e recuperou-se 33% de material de partida **42** (**Tabela 19, entrada 3**).

O encurtamento do tempo de reação para 15 minutos levou a uma diminuição do rendimento de **53a** que foi de 53% (**Tabela 19, entrada 5**). Assim prolongou-se o tempo de reação até 1 h e o produto **53a** foi obtido com um rendimento de 80% (**Tabela 19, entrada 4**). Usando como método de aquecimento a irradiação com MO, o produto **53a** foi obtido com um rendimento de 57% após 30 minutos de reação. Assim, pode-se inferir que, para o mesmo tempo de reação (30 minutos) o rendimento da reação no AO (68%) foi ligeiramente melhor do que o rendimento obtido nas condições usadas em MO (57%) (**Tabela 19, entradas 2 e 6**). Realizou-se também a reação em AC mas obteve-se um fraco rendimento de **53a** (16%) após de 4 h de reação, recuperando-se 73% de 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona de partida **42** (**Tabela 19, entrada 7**).

3.4.5. Síntese de 3-estiril-1-metil-quinolin-4(1*H*)-onas através da reação de Heck: aplicabilidade da reação e limitações dos substratos

De um modo semelhante ao que havia sucedido para o acoplamento de Suzuki, também neste trabalho, uma vez encontradas as melhores condições de reação, decidiu-se, estudar a aplicabilidade da reação com diferentes estirenos e mesmo um acrilato.

Para mostrar a utilidade e flexibilidade deste protocolo foram utilizados estirenos contendo substituintes GDE e com GSE, assim como estirenos α -substituídos.

Todas as reações foram realizadas em água (4 mL) utilizando o Pd(OAc)₂ (5 mol%) como catalisador e o TBAB (0,1 equiv) como CTF na presença de K₂CO₃ (1 equiv) como base, a 100°C em AO. As reações foram monitorizadas por TLC e os resultados estão

resumidos na **tabela 20**. Pela análise destes resultados, verifica-se que foram obtidos rendimentos de moderados a bons quando comparados com os rendimentos das metodologias convencionais descritas na literatura.^[126, 160] A reação funciona eficientemente sem a utilização de um ligando de fosfina, que é conhecido por atuar como um agente de redução de Pd(II) para espécies cataliticamente ativas como o Pd(0), antes de entrar no ciclo catalítico da reação de Heck e também como um ligando de estabilização necessário para evitar a formação de Pd-black. Como já se demonstrou no trabalho anterior da reação de Suzuki-Miyaura,^[155b] em AO, as taxas de aquecimento elevadas (ver **anexos, Figura A21**), no início podem favorecer a redução de Pd(II) a Pd(0), que é a espécie envolvida no ciclo catalítico da reação de Heck. Além disso, a presença de TBAB, que é conhecido por induzir a formação e estabilização de nanopartículas de paládio, irá provocar inicialmente a formação de colóides de Pd, que são depois depositados como filmes finos ou Pd-black sobre os eletrodos.

Perante os resultados apresentados na **tabela 20**, pode inferir-se que a reação é sensível aos efeitos eletrônicos e estereoquímicos dos substituintes do estireno. Em geral, o rendimento da reação é mais elevado para estirenos que possuem GSE e para o substituinte neutro (**53a**, R² = H, 68 e 80%; **53c**, R² = Cl, 51%; **53d**, R² = Br, 63% e 96%; **53e**, R² = F, 47%; **53f**, R⁴ = NO₂, 78%) (**Tabela 20, entradas 1, 2 e 5-11**) e mais baixo para o estireno com GDE (**53b**, R² = OCH₃, 41%) (**Tabela 20, entradas 3 e 4**), tendo em vista a substituição na posição *para* do estireno.

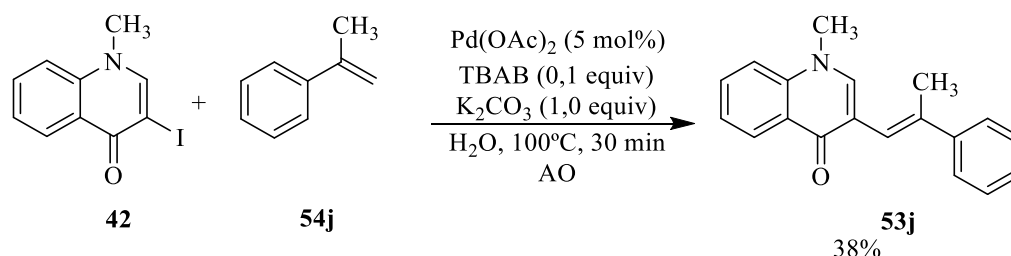
Quando se utilizam 2,5 equiv do estireno **54g**, obteve-se 36% do produto pretendido **53g** (R¹ = H, R² = CO₂CH₃) (**Tabela 20, entrada 12**). Na presença de um maior excesso de **54g** (5 equiv) o rendimento de **53g** diminuiu para 19% e observou-se a formação do regioisómero **55g** com um rendimento de 12% (**Tabela 20, entrada 13**). Os resultados obtidos estão em concordância com resultados reportados na literatura,^[160] uma vez que se sabe que GDE baixam consideravelmente a velocidade da reação; nestes casos, são requeridos muitas vezes temperaturas mais elevadas e tempos de reação mais longos para alcançar bons rendimentos do produto principal da reação de Heck.

Tabela 20: Síntese de 3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **53** através da reação de acoplamento de Heck de **42** com os estirenos apropriados **54**: aplicabilidade da reação e rendimentos.

Entrada	R ¹	R ²	Estireno (equiv)	Tempo (min.)	Rendimento de 53 (%) ^{[a][b]}	Rendimento de 55 (%) ^[c]	% 42 recuperado ^[a]
1 ^[d]	H	H	5	30	68	10	----
2 ^[d]	H	H	5	60	80	----	----
3	H	OCH ₃	2,5	30	6	----	57
4	H	OCH ₃	5	30	42	21	----
5	H	Cl	2,5	30	24	----	55
6	H	Cl	5	30	51	----	
7	H	Br	5	30	63	----	33
8	H	Br	5	60	96	----	----
9	H	F	2,5	30	47	----	----
10	H	F	5	30	47	----	48
11	H	NO ₂	5	30	78	----	22
12	H	OCOCH ₃	2,5	30	36	----	----
13	H	OCOCH ₃	5	30	19	12	48 ^[c]
14	NO ₂	H	5	30	96	----	----
15	OCH ₃	OCH ₃	5	60 (30+30)	38	20 ^[a]	----

[a] Rendimentos do composto isolado. [b] Condições da reação: 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **42** (1,0 equiv) foi tratada com o estireno apropriado **54a-j** (2,5 ou 5,0 equiv), Pd(OAc)₂ (0,05 equiv), TBAB (0,1 equiv) e K₂CO₃ (1,0 equiv) em 4,0 mL de H₂O, a 100 °C, em AO. [c] Os rendimentos foram calculados por RMN. [d] Reações modelo para comparação.

Outro aspecto importante é a influência dos GDEs (**53b**, $R^2 = \text{OCH}_3$; **53i**, $R^1 = R^2 = \text{OCH}_3$) (Tabela 20, entradas 4 e 15) e do substituinte neutro (**53a**, $R^2 = \text{H}$) (Tabela 20, entrada 1) sobre a seletividade da reação favorecendo a formação do produto secundário **55**, que resulta do acoplamento na posição α do estireno. No que se refere à substituição na posição *meta* do estireno, apenas o exemplo do composto **53h** ($R^1 = \text{NO}_2$, $R^2 = \text{H}$) foi testado e este foi obtido com muito bom rendimento (96%) (Tabela 20, entrada 14), como esperado. O composto **53i** que é um composto dissustituído foi obtido com um rendimento baixo (38%), e formou-se o regioisômero secundário **55i** com um rendimento de 20%, devido à presença de dois GDEs nas posições *meta* e *para* (Tabela 20, entrada 15). A reação com o estireno **54j** que é o mais impedido estericamente, deu origem ao produto **53j** com baixo rendimento (38%) (Esquema 19).



Esquema 19. Reação de Heck da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona **42** com o estireno α -substituído **54j**.

Perante estes resultados verifica-se que o rendimento da reação de Heck nas condições experimentais adotadas neste trabalho, tem claramente alguma dependência em relação ao efeito eletrônico do substituinte e a fatores de impedimento estereoquímico. No entanto, estes não são os únicos fatores que afetam o resultado e a seletividade da reação; a reação de competição que promove a ligação na posição α do estireno, assim como a isomerização do diastereómero (*E*) \rightarrow (*Z*) (que em alguns casos foi extensa, tal como no composto **53i**, $R^1 = R^2 = \text{OCH}_3$), dificultam os processos de purificação e o isolamento do diastereómero (*E*) puro, afetando também o rendimento da reação.

Esta isomerização fotoquímica (*E*) \rightarrow (*Z*) também foi observada em grande extensão para o composto **53d** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Br}$), quando estava em solução. Após 8 dias em DMSO deuterado, à temperatura ambiente, 40% do diastereómero (*E*) foi convertido no diastereómero (*Z*). Para estudar o efeito da luz na no processo de isomerização de (*E*) \rightarrow (*Z*), foram preparadas duas amostras de composto **53d** para registrar os espectros de RMN de ^1H usando DMSO- d_6 como solvente (foi utilizada a mesma quantidade de composto e o mesmo

volume de DMSO- d_6 para preparar as duas amostras). Os espectros de RMN de 1H das duas amostras foram obtidos imediatamente após a sua preparação ($t_0 = 0$ h). Em seguida, uma das amostras foi mantida protegida da luz, enquanto a outra foi exposta à luz visível. Um dia depois ($t_1 = 24$ h), repetiu-se o registo dos espectros de RMN de 1H das duas amostras e verificou-se uma extensa isomerização na amostra que foi exposta à luz, enquanto a outra amostra permaneceu inalterada. Os resultados obtidos confirmam que a conversão do diastereómero (*E*) em (*Z*) é um processo fotoquímico (induzido pela luz). (ver **Anexos, Figuras A104-A109**).

Com o objetivo de alargar o *scope* desta metodologia estudou-se também o acoplamento da (*E*)-3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **42** com o acrilato de butilo **56**. A reação foi realizada em água (4 mL) utilizando $Pd(OAc)_2$ (5 mol%) como catalisador e TBAB como CTF (0,1 equiv) na presença de K_2CO_3 (1,0 equiv) como base a 100°C sob AO. Os resultados estão resumidos na **tabela 21**.

Na primeira tentativa adicionaram-se apenas 2 equiv de acrilato e o produto **57** foi obtido com um rendimento moderado de 52% após 45 minutos de reação (**Tabela 21, entrada 1**). Seguidamente, fizeram-se outras tentativas para aumentar o rendimento da reação, ao prolongar o tempo de reação para 60 minutos (**Tabela 21, entrada 2**) e aumentando a quantidade de acrilato de butilo **56** para 4 equiv (**Tabela 21, entrada 3**), mas em ambos os casos, os rendimentos obtidos foram menores que 52%.

Tabela 21: Reação de acoplamento de Heck da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) com o acrilato de butilo (**56**).

Acrilato (equiv)	Tempo de reação (min.)	Rendimento de 57 (%) ^[a]
2	45	52
2	60	50
4	45	31 ^[b]

[a] Rendimentos do composto isolado após purificação por TLC. [b] Recuperou-se 40% de 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona de partida **42**.

3.4.6. Síntese de 3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas através da reação de Heck: comparação com outras metodologias

Quando se compara a metodologia desenvolvida neste trabalho para a reação de Heck da (*E*)-3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **42** com os estirenos **54a-j** com as metodologias descritas na literatura, encontram-se várias vantagens desta metodologia tais como: i) a utilização de água em vez de solventes orgânicos tóxicos e mais caros; ii) a utilização de um catalisador de Pd mais barato e estável sem a necessidade de adição de ligando (alguns ligandos são sensíveis, tóxicos, caros e tornam os procedimentos de purificação mais complicados); iii) rendimentos mais elevados e tempos de reação mais curtos (**Tabela 22**).

Tabela 22. Comparação dos resultados obtidos utilizando a nova metodologia desenvolvida com resultados descritos na literatura obtidos utilizando condições reacionais de Heck mais convencionais.

Composto		Aquecimento Ôhmico ^[a]		Aquecimento Clássico (Lit.) ^{[126], [b]}		Micro-ondas (Lit.) ^{[126],[c]}	
R ¹	R ²	Tempo de reação (min.)	Rendimento (%)	Tempo de reação (horas)	Rendimento (%)	Tempo de reação (min.)	Rendimento (%)
H	H	30	68 (53a); 10 (55a)	5	55 (53a); 14 (55a) ^[d]	1,5	40 (53a); - (55a)
H	H	60	80 (53a); - (55a)				
H	OCH ₃	30	41 (53b); 21 (55b)	5	59 (53b); -- (55b) ^[e]	1,5	36 (53b); traces (55b)
H	F	30	47 (53e); 21 (55e)	5	56 (53e); traces(55e) ^[e]	1,5	48 (53e); - (55e)
NO ₂	H	30	96 (53h); - (55h)	5	65 (53h); -- (55h) ^[d]	1,5	45 (53h); - (55h)

[a] Condições reacionais: 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **42** (1,0 equiv) foi colocada a reagir com o estireno apropriado **54a,b,e,h** (5,0 equiv), Pd(OAc)₂ (0,05 equiv), TBAB (0,1 equiv) e K₂CO₃ (1,0 equiv) em 4,0 mL de H₂O, a 100°C durante 30-60 minutos. [b] Condições reacionais: 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **42** (1,0 equiv) foi colocada a reagir com o estireno apropriado **54a,b,e,h** (5,0 equiv), o catalisador de Pd (0,05 equiv), Ph₃P (0,1 equiv) e Et₃N (1,0 equiv) em 3,0 mL de NMP, a 100°C durante 5 h. [c] Condições reacionais: mesmas condições que as referidas no ponto [b] mas, neste caso, a reação foi realizada num recipiente fechado sob irradiação com MO num instrumento com cavidade multimodo (Ethos MicroSYNTH Labstation (Milestone Inc.) (2 minutos rampa até atingir 100°C e 1,5 h a 100°C). [d] Pd(PPh₃)₄ como catalisador. [e] PdCl₂ como catalisador.

A **Tabela 22** apresenta uma comparação entre os resultados obtidos utilizando a nova metodologia desenvolvida com os resultados reportados na literatura. Com base na análise dos resultados apresentados na **tabela 22** pode concluir-se que o AO proporciona um aquecimento da reação eficiente com resultados superiores quando comparados com os resultados obtidos usando radiação MO. As novas (*E*)-3-estirilquinolina-4(1*H*)-onas **53c, d, f,g,i,j** sintetizadas neste trabalho não foram incluídos nesta tabela.

De um modo geral, as reações realizadas no reator de AO deram resultados semelhantes aos obtidos em condições de AC, utilizando a metodologia convencional (catalisador de Pd, ligando de fosfina, solvente orgânico e Et₃N como base), em termos de rendimento global, mas obtiveram-se maiores quantidades de regioisómeros **55** em AO. Foi ainda conseguido um encurtamento muito significativo do tempo de reação em AO.

A metodologia desenvolvida neste trabalho permite a preparação de (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas de uma forma mais simples (único passo) do que a reação de Wittig de quinolin-4(1*H*)-ona-3-carbaldeídos substituídos na posição 1 ou de 4-cloroquinolina-3-carbaldeídos com íletos benzílicos, seguida de hidrólise ácida.^[125] Outra vantagem desta metodologia prende-se com o facto de a reação de Heck sob AO ser realizada em água, enquanto a reação de Wittig requer condições anidras, exigindo o uso de solventes orgânicos extremamente secos e atmosfera de nitrogénio ou árgon, e tempos de reação mais longos (1-3 h para a formação do ileto mais 0,75-21 h após a adição do composto carbonílico). Além disso, a adição do composto carbonílico, na reação de Wittig deve ser realizada logo que o ileto se forme, caso contrário, a reação pode ser ineficaz. Na reação de Wittig com a 4-cloroquinolina-3-carbaldeído é necessário um passo adicional correspondente à hidrólise, durante 24 h, para converter a mistura de diastereómeros (*Z*)- e (*E*)-4-cloro-3-estirilquinolinas nas correspondentes (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas.

Concluindo, verifica-se que a reação de Heck proporciona uma via direta para sintetizar 3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas potencialmente bioativas, a partir dos estirenos adequados e da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **42**. Mostrou-se também que a metodologia para a síntese deste tipo de compostos é abrangente, e permite o uso de acrilatos para além de estirenos, dando origem a diferentes derivados de quinolin-4(1*H*)-onas substituídas na posição 3.

A metodologia desenvolvida é de interesse uma vez que é ambientalmente amigável, devido ao uso de água como solvente, e mostrou não haver necessidade de adição de ligandos

de fosfina que são dispendiosos e tóxicos. Os rendimentos obtidos foram moderados a bons, dependendo do padrão de substituição do estireno, mas na maior parte dos casos, são melhores do que os obtidos através de procedimentos convencionais que recorrem a solventes orgânicos.

O AO mostrou ser mais eficaz do que o AC e a irradiação por MO. De um modo semelhante à metodologia desenvolvida para a reação de Suzuki na síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas, também esta metodologia apresenta facilidade de execução, tempos de reação curtos, e praticabilidade para a geração de quimiotecas de 3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas.

3.5. Caracterização estrutural de (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas, de 3-(1-arylvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas e do (*E*)-3-(1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)acrilato de butilo

Neste subcapítulo irão ser apresentados e discutidos os aspetos mais relevantes observados nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C das 3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**53a-i**), de 3-(1-arylvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**55a,i**) e do 3-(1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)acrilato de butilo (**57**) (**Figura 24**) e (**Anexos, Figuras A64-A110**). De modo semelhante ao que acontecia para as 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas, como estes compostos são pouco solúveis em CDCl_3 , efetuaram-se os espectros de RMN em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6).

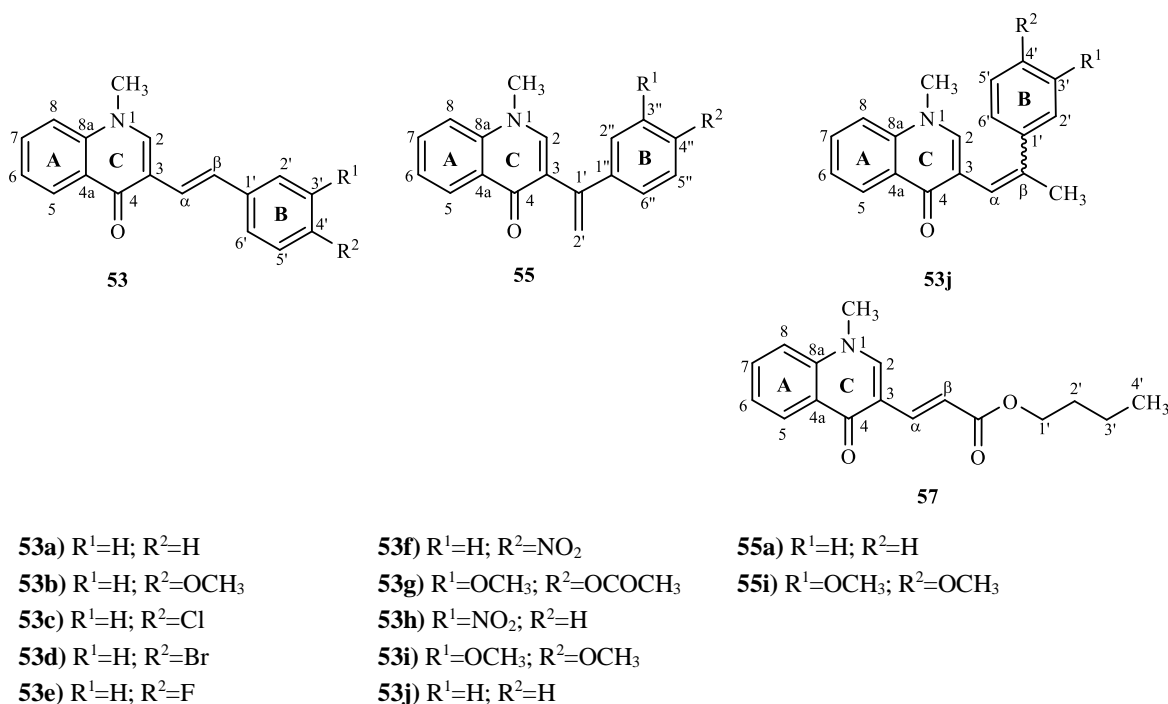
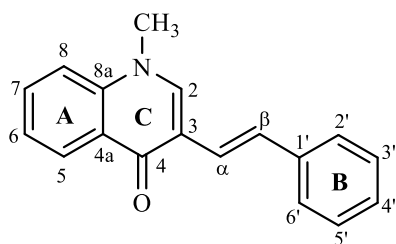


Figura 24. Estrutura e numeração de (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**53a-i**), de 3-(1-arylvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**55a,i**) e do 3-(1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)acrilato de butilo (**57**).

No caso do composto **57** para se respeitarem as regras da IUPAC não se considerou como cadeia ou grupo principal o núcleo quinolin-4(1*H*)-ona, sendo o grupo éster o principal, pelo que o nome atribuído ao composto é (*E*)-3-(1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)acrilato de butilo.

3.5.1. Caracterização estrutural de (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas

Os aspetos mais relevantes dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C das (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **53a-i** vão ser discutidos seguidamente apresentando como exemplo o espectro da 3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53a**) (Figuras 25-29).



As principais características nos espectros de RMN de ^1H das (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas são os sinais devidos à ressonância dos prótons vinílicos, H- α e H- β que surgem como dupletos a $\delta_{\text{H-}\alpha} = 7,04\text{-}7,43$ ppm e $\delta_{\text{H-}\beta} = 7,64\text{-}7,94$ ppm com constantes de acoplamento ($J \approx 16,0$ Hz), indicativas de uma configuração *trans*. No espectro de RMN de ^1H das (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **53a-i** e **55** observa-se ainda um sinal em forma de singuleto, a δ 3,91 - 3,94 ppm, devido à ressonância dos prótons do grupo metilo (N-CH₃) e um outro singuleto a δ 8,18-8,52 ppm atribuído à ressonância de H-2. Os sinais devidos às ressonâncias dos prótons do anel A surgem nos desvios químicos típicos de prótons aromáticos (Tabela 23), nomeadamente:

- O duplo duplete devido à ressonância de H-5 que acopla a 3 ligações com o protão H-6 (3J 8,1 Hz) e a 4 ligações com o protão H-7 (4J 1,5 Hz) (valores de constantes de acoplamento para o composto não substituído **53a**). Este protão encontra-se muito desprotegido a δ 8,25-8,32 ppm, devido aos efeitos anisotrópico e mesomérico desprotetores do grupo carbonilo (C-4);
- O sinal devido ao protão H-7, que surge como um duplo duplete de dupletos a δ 7,74-7,80 ppm, devido ao acoplamento vicinal com os prótons H-6 e H-8 e acoplamento a longa distância com o protão H-5. No composto **53g** este sinal aparece no espectro como um multiplete a δ 7,76-7,81 ppm. Este protão aparece mais desprotegido do que os prótons H-6 e H-8 devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo (C-4);
- O sinal devido ao protão H-8 que surge geralmente como um duplete a δ 7,68-7,75 ppm, devido ao acoplamento vicinal com o protão H-7 (3J 8,1-9,1 Hz). No composto **53h** este sinal aparece como sendo um duplo duplete a δ 7,73 ppm

resultante do acoplamento a 3 ligações com o próton H-7 (3J 8,5 Hz) e a longa distância com o próton H-6 (4J 1,4 Hz);

- O sinal devido ao próton H-6 que surge a δ 7,44-7,49 ppm, como um duplo duplete de dupletos uma vez que acopla a 3 ligações com os prótons H-5 e H-7 e a longa distância com o próton H-8. Nos compostos **53b** e **53d** este sinal surge como um multipeto a δ 7,42-7,45 e δ 7,44-7,47 ppm.

De modo semelhante ao que sucede nas 3-arylquinolin-4(1H)-onas, os sinais dos prótons do anel aromático **B** apresentam diferentes multiplicidades e desvios químicos, dependendo do padrão de substituição deste anel. Assim no caso da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**53a**) (**Figura 25**) observam-se os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons:

- H-2',6' a δ 7,50 ppm, sob a forma duplete acoplando a 3 ligações com os prótons e H-3',5' (3J 7,5 Hz), enquanto H-3',5' surgem a δ 7,36 ppm sob a forma de triplete (3J 7,5 Hz).
- H-4' surge sob a forma multipeto a δ 7,20-7,29 ppm.

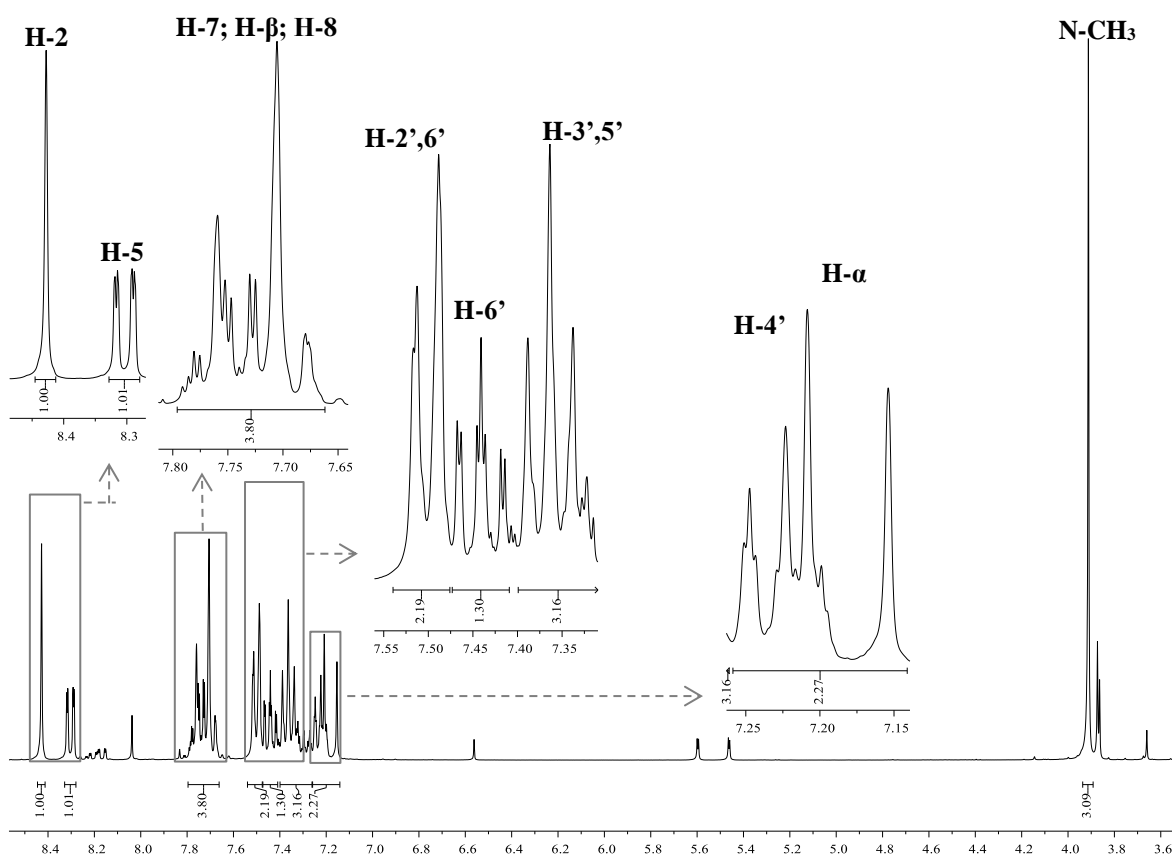


Figura 25. Espetro de RMN de ^1H da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona **53a** (300,13 MHz, DMSO- d_6).

As principais características dos espectros de RMN de ^{13}C das 3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**53a-j**) são a presença a elevados valores de frequência de um sinal relativo à ressonância do carbono carbonílico C-4 [δ 174,6 ppm, no caso da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53a**), mas que varia entre δ 174,6-175,2 ppm] e a presença a baixos valores de frequência, na zona alifática do espectro a δ 40,3-40,7 ppm, de um sinal correspondente à ressonância do carbono do grupo metilo (N-CH_3). No caso dos compostos **53d** e **53j** a presença do diastereómero (*Z*) foi facilmente identificada devido ao aparecimento de sinais em duplicado, nomeadamente os sinais devido às ressonâncias do carbono do grupo *N*-metilo (N-CH_3), H-2 e H-5, mais fáceis de identificar e que surgem a valores de frequências mais baixas do que as típicas do diastereómero (*E*). Na **figura 26** apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53a**). A identificação das ressonâncias dos restantes carbonos protonados foi efetuada através da análise do espectro bidimensional de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) (**Figura 27**) e destacam-se os seguintes sinais devidos às ressonâncias dos carbonos:

- C-2 a valores de frequência mais elevados, δ 143,6-146,1 ppm, devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo e ao efeito indutivo desprotetor do átomo de nitrogénio ligado ao grupo metilo (N-CH_3);
- C-5 e C-7 a δ 125,0-126,3 ppm e δ 131,7-132,2 ppm, respetivamente que surgem mais desprotegidos do que C-6 e C-8 que surgem a δ 123,4-124,3 e 116,7-117,1 ppm, respetivamente, devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo;
- C-4' que surge a δ 126,6 ppm no derivado **53a**. Contudo o desvio químico deste carbono varia consoante o efeito eletrónico do substituinte que se encontra no anel B, mais propriamente na posição 4', podendo ocorrer a δ 119,6-158,5 ppm, como irá ser demonstrado posteriormente;
- C-2',6' e C-3',5' que surgem a δ 125,8 e 128,8 ppm, respetivamente, para o derivado **53a**, mas os desvios químicos destes carbonos também variam consoante os substituintes que se encontram no anel B. Deste modo o sinal devido aos carbonos C-2',6' pode surgir a δ 108,5-132,2 ppm e o sinal devido aos carbonos C-3',5' pode ocorrer a δ 111,3-149,0 ppm.

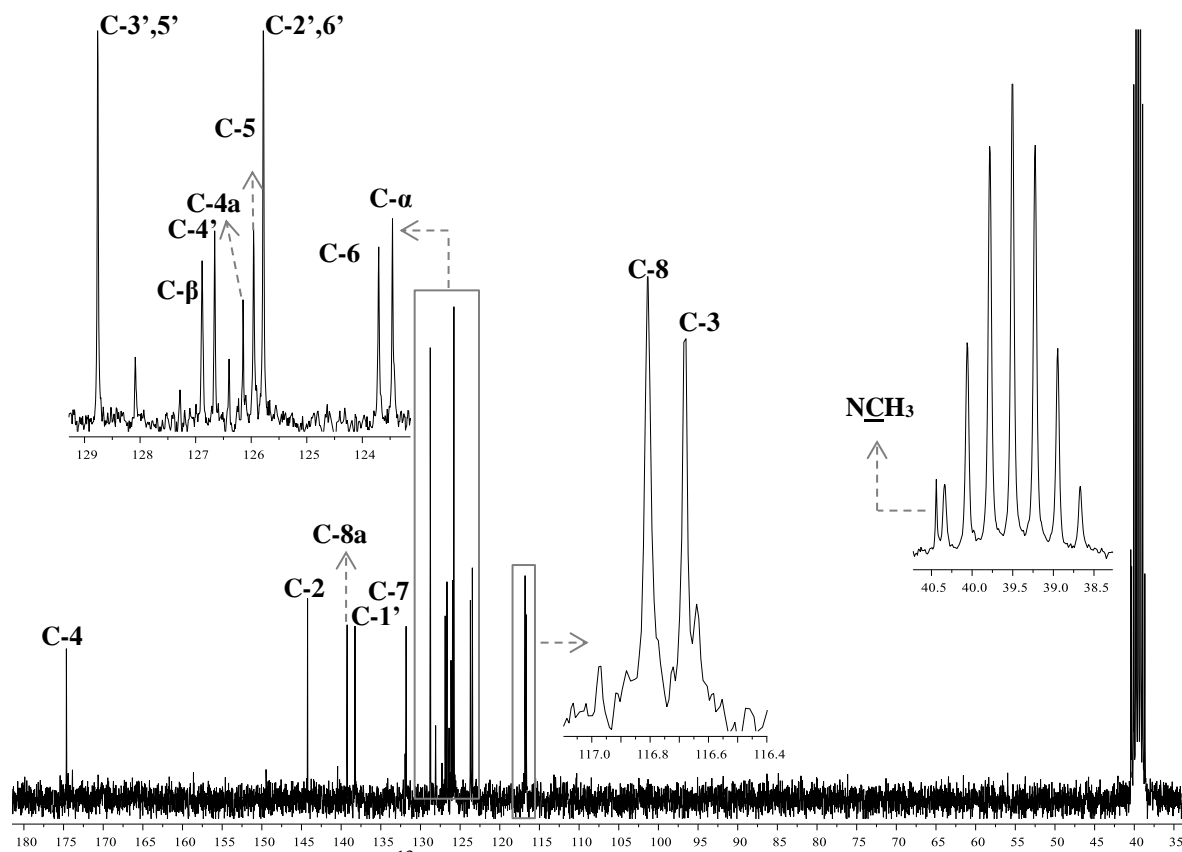


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53a**) (75,47 MHz, DMSO-d_6).

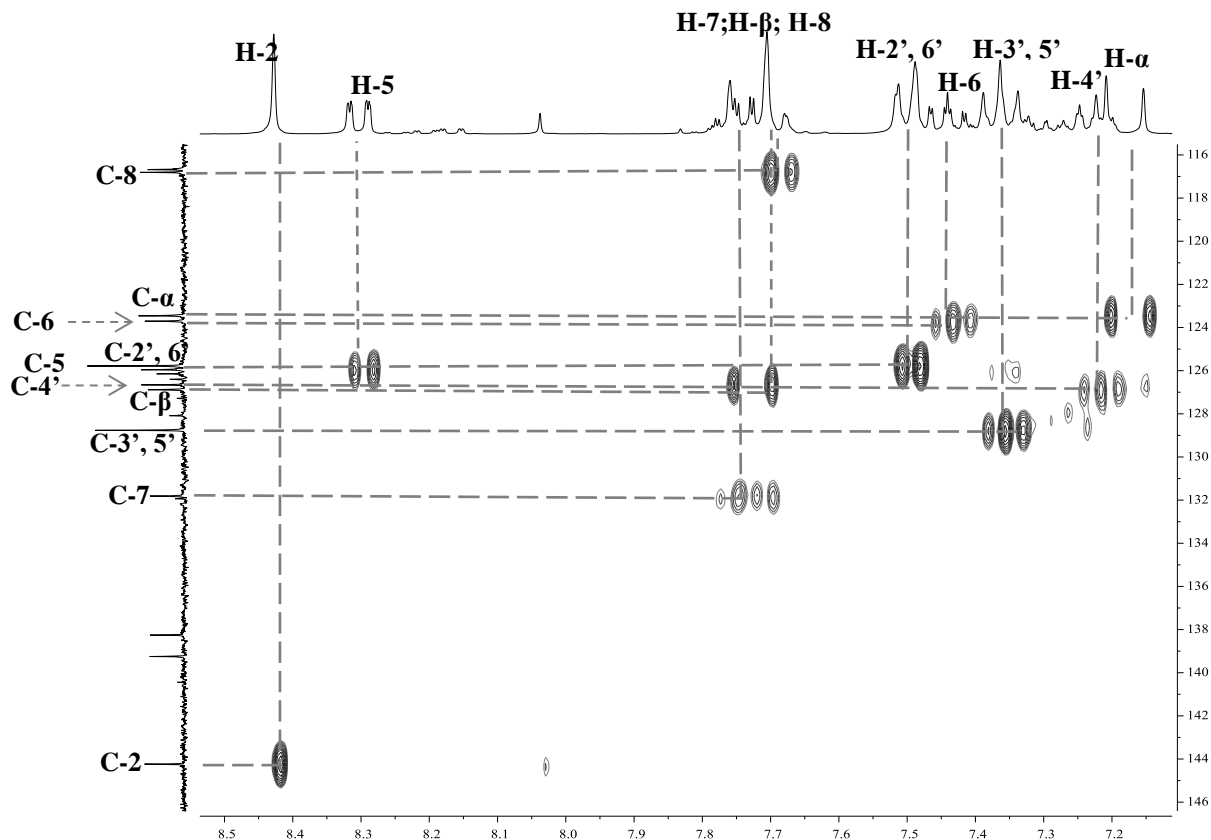


Figura 27. Espectro de HSQC da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53a**).

Através da análise do espectro bidimensional de HMBC ($^3J_{H^{13}C}$) e das conectividades encontradas (**Figuras 28 e 29**) foi possível atribuir inequivocamente os sinais correspondentes aos carbonos não protonados, e confirmar as atribuições dos carbonos protonados efetuadas com base no espectro de HSQC. Na **tabela 24** são apresentados os desvios químicos de todos os carbonos dos derivados **53a-j**. Seguidamente são apresentados os assinalamentos dos carbonos não protonados do derivado **53a** efetuados com base nas principais conectividades HMBC observadas entre prótons e carbonos, nomeadamente:

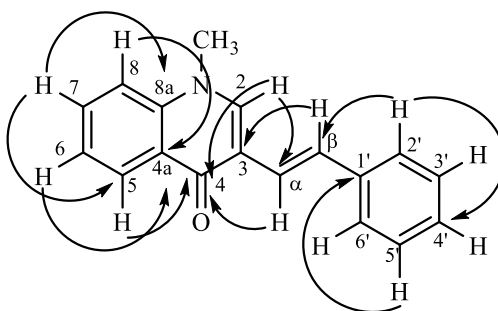


Figura 28. Principais correlações observadas no espectro de HMBC da (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53a**).

- o próton H- β permitiu o assinalamento do carbono C-3 a δ 116,7 ppm no composto **53a**. Este carbono surge a δ 115,9-121,2 ppm nos restantes compostos sintetizados **53b-j**;
- os prótons H-2, H-5 e H- α permitiram o assinalamento do carbono C-4 a δ 174,6 ppm, que se encontra muito desprotegido por ser um carbono carbonílico. Nas restantes quinolin-4(1*H*)-onas sintetizadas **53b-j** este carbono surge a δ 174,6-175,2 ppm;
- os prótons H-2, H-5, H-7 permitiram o assinalamento do carbono C-8a a δ 139,2 ppm. Este carbono encontra-se desprotegido devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo (C-4) e ao efeito indutivo desprotetor do átomo de nitrogénio de \underline{N} -CH₃ ao qual se encontra diretamente ligado. Nos restantes derivados **53b-j** este carbono surge a δ 139,2-139,8 ppm;
- os prótons H-6 e H-8 permitiram o assinalamento do carbono C-4a a 126,1 ppm para o derivado **53a** e a δ 117,8-126,8 ppm para os restantes derivados;
- os prótons H- α e H-3',5', permitiram o assinalamento do carbono C-1' a δ 138,2 ppm. O desvio químico deste carbono varia consoante o padrão de substituição e efeito do grupo substituinte do anel **B** nomeadamente na posição 4'. Os desvios

típicos deste carbono para as restantes quinolin-4(1*H*)-onas sintetizadas **53b-j** surgem a δ 130,8-145,6 ppm.

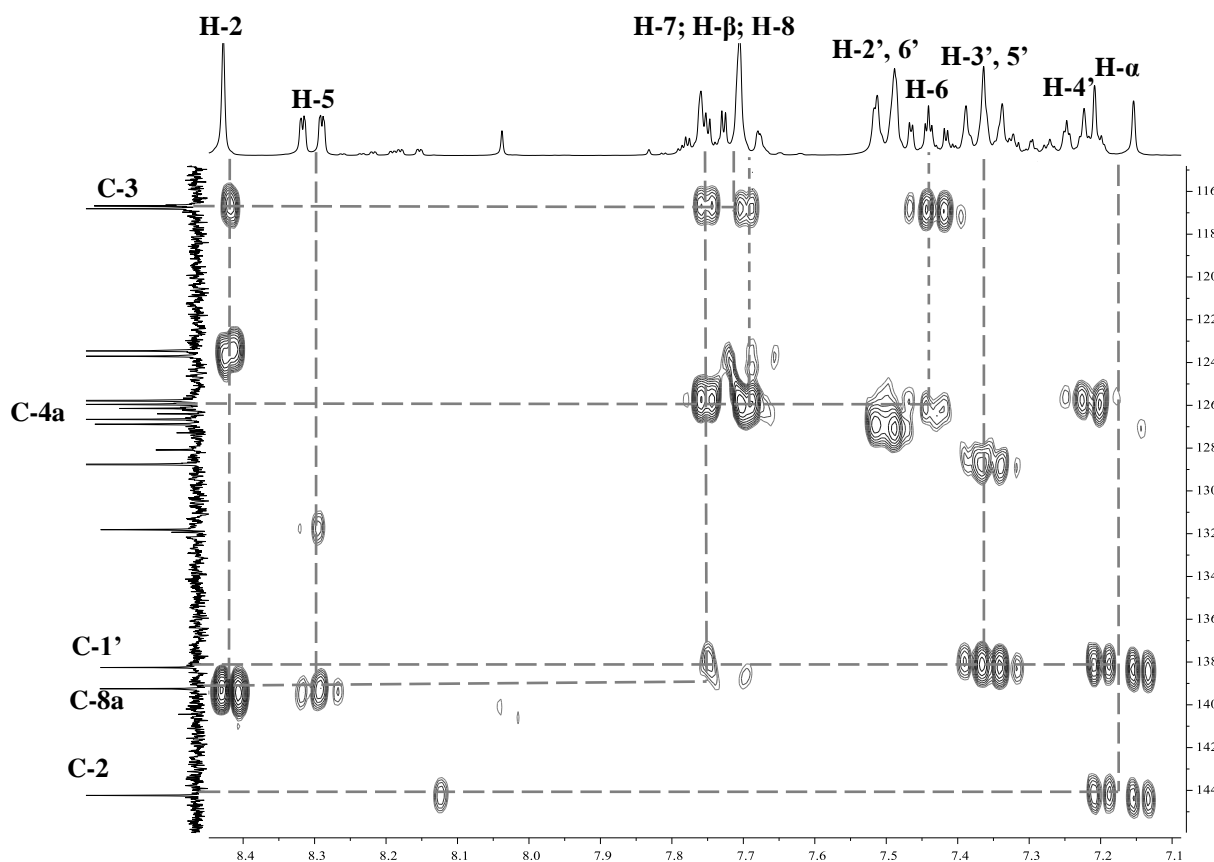
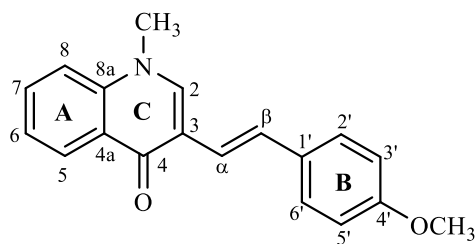


Figura 29. Espectro de HMBC da (E)-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53a**).

Como foi referido anteriormente a introdução de substituintes no anel **B** provoca alterações na multiplicidade e desvios químicos dos prótons deste anel e também nos desvios químicos dos carbonos, sobretudo dos que se encontram diretamente ligados ao substituinte e dos carbonos C-3',5' e C-1'. Para melhor se poder inferir quanto ao efeito que a natureza e posição do(s) substituinte(s) podem ter no desvio químico e multiplicidade dos sinais observados em RMN apresentam-se em seguida alguns exemplos, estabelecendo a comparação com o derivado não substituído **53a**.



A introdução de um substituinte na posição *para* do anel **B**, altera o desvio químico dos sinais devidos à ressonância dos prótons H-2',6' e H-3',5' que surgem como dupletos. Como exemplo apresenta-se na **figura 30** o espectro de RMN de ¹H da (E)-1-metil-

3-[2-(4-metoxifenilvinil)quinolin-4(1*H*)-ona (**53b**). Comparativamente com o espectro do

derivado **53a**, neste espectro observa-se também um sinal em forma de singuleto, a δ 3,92 ppm ($\Delta\delta = +0,01$ ppm), devido à ressonância dos prótons do grupo metilo (N-CH₃) e um singuleto a δ 8,39 ppm ($\Delta\delta = -0,04$ ppm) atribuído à ressonância do próton H-2. Além destes observa-se outro singuleto a δ 3,78 ppm correspondente à ressonância dos prótons do grupo metoxilo (O-CH₃). Os sinais devidos à ressonância dos prótons do anel **A**, H-5, H-6, H-7 e H-8 surgem nos desvios químicos típicos de prótons aromáticos, a δ 8,29; 7,42-7,45; 7,76 e 7,70 ppm, respetivamente e a ressonância destes prótons não sofre desvios significativos devido à introdução do substituinte no anel **B**, como já acontecia no caso das 3-arylquinolin-4(1H)-onas.

No que diz respeito ao assinalamento dos prótons do anel aromático **B**, verifica-se a influência do substituinte *para* metoxilo nos sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons deste anel, nomeadamente:

- H-2',6' que surge a δ 7,44 ppm ($\Delta\delta = -0,06$ ppm) na forma de um duplete, devido ao acoplamento a 3 ligações com os prótons H-3',5' (3J 8,8 Hz);
- H-3',5' que surge a δ 6,95 ppm na forma de duplete, resultante do acoplamento a 3 ligações com os prótons H-2',6' (3J 8,8 Hz). Como referido no subcapítulo 3.2., estes prótons encontram-se muito mais protegidos quando comparados com os mesmos prótons na (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**53a**) ($\Delta\delta = -0,40$ ppm), uma vez que o substituinte metoxilo é dador de eletrões e tem um efeito mesomérico protetor na posição *orto*. Contrariamente, a introdução de um substituinte sacador de eletrões na posição 4', como por exemplo no derivado **53f** (R = 4'-NO₂), provoca um desvio da ressonância dos prótons H-3',5' para valores de frequência mais elevados relativamente a **53a** ($\delta = 8,22$ ppm, $\Delta\delta = +0,87$ ppm);
- o próton H- α também surge mais protegido a 7,04 ppm ($\Delta\delta = -0,14$ ppm) devido ao efeito dador de eletrões do grupo metoxilo na posição 4' que exerce um efeito protetor na posição 1' que parece estender-se aos prótons vinílicos H- α e H- β devido à conjugação. O próton H- β também surge ligeiramente mais protegido a δ 7,65 ppm ($\Delta\delta = -0,08$ ppm).

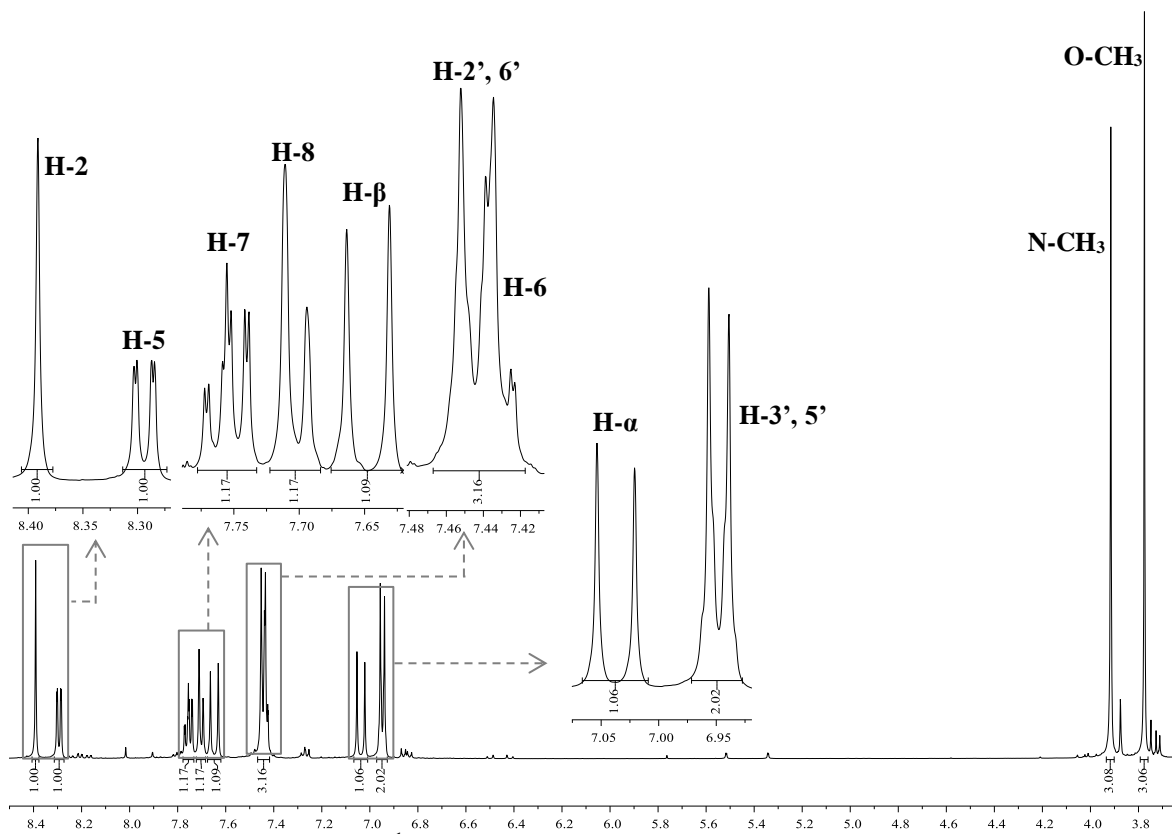


Figura 30. Espectro de RMN da ^1H (*E*)-1-metil-3-[2-(4-metoxifenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**53b**) (500,13 MHz, DMSO-d_6).

À semelhança do que acontece para o composto não substituído **53a**, o espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-1-metil-3-[2-(4-metoxifenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**53b**) apresenta, a elevados valores de frequência (δ 174,6 ppm) um sinal relativo à ressonância do carbono carbonílico C-4 e a baixos valores de frequência (δ 40,4 ppm) um sinal correspondente à ressonância do carbono do grupo metilo (N-CH_3). Observa-se ainda um sinal correspondente à ressonância do carbono do grupo metoxilo ($4'\text{-OCH}_3$) a δ 55,1 ppm (**Figura 31**).

Tal como no caso do composto **53a** as ressonâncias dos restantes carbonos foram atribuídas através da análise dos espectros bidimensionais de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) e de HMBC ($^{2/3}J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) e destacam-se os seguintes sinais:

- C- α e C- β que surgem a δ 121,1 ppm ($\Delta\delta = -2,3$ ppm) e 126,4 ppm ($\Delta\delta = -0,5$ ppm), respetivamente. O carbono C- β parece não ser muito afetado pelo substituinte $4'\text{-OCH}_3$ em *para*, enquanto o carbono C- α aparece um pouco mais protegido em relação ao mesmo carbono no composto não substituído **53a** devido ao efeito mesomérico protetor do grupo metoxilo;

- C-4' surge a δ 158,5 ppm, muito mais desprotegido do que no composto **53a** ($\Delta\delta = +31,9$ ppm), uma vez que está ligado ao grupo metoxilo, que é desprotetor por efeito indutivo devido à elevada eletronegatividade do átomo de oxigênio;
- C-3',5' surgem a δ 114,2 ppm, muito protegidos, quando comparados com o composto **53a** ($\Delta\delta = -14,6$ ppm), devido ao efeito mesomérico protetor do grupo metoxilo, nas posições *orto* (C-3',5');
- C-1' surge a δ 130,8 ppm, ligeiramente mais protegido do que o mesmo sinal no composto **53a** ($\Delta\delta = -7,4$ ppm), devido ao efeito mesomérico protetor do grupo metoxilo na posição *para*.

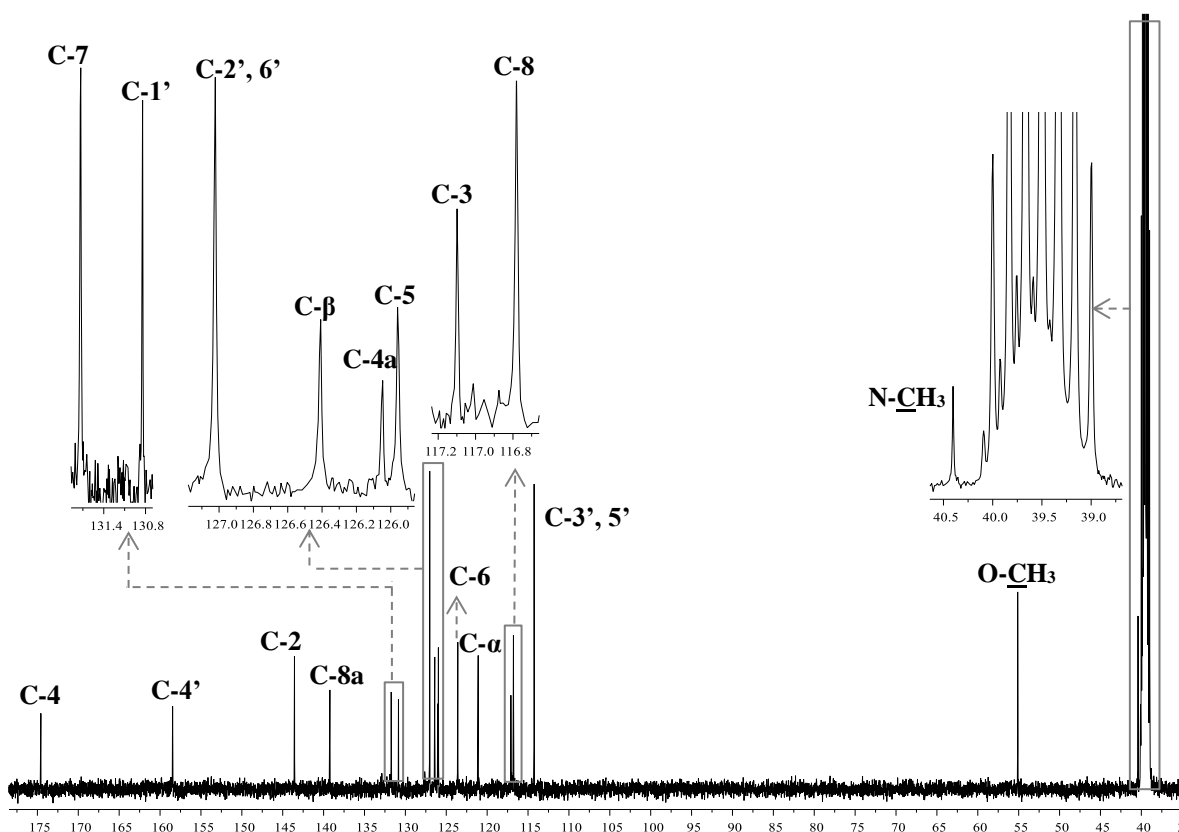
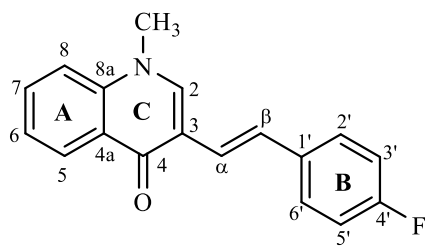


Figura 31. Espetro de RMN de ^{13}C da (*E*)-1-metil-3-[2-(4-metoxifenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**53b**) (125,77 MHz, DMSO- d_6).

Para mostrar o efeito da presença de um halogênio na posição *para* do anel B com efeito sacador de elétrons por efeito indutivo escolheu-se a (*E*)-3-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53e**).



A introdução de um halogénio no anel **B**, neste caso o flúor, não origina desvios significativos nos sinais dos protões dos anéis **A** e **C**. Assim, o espetro de RMN de ^1H do composto **53e** (Figura 32) apresenta um sinal em forma de singuleto, a δ 3,92 ppm ($\Delta\delta = -0,01$ ppm), devido à ressonância dos protões do grupo metilo (N-CH_3) e um singuleto a δ 8,41 ppm ($\Delta\delta = -0,02$ ppm) atribuído à ressonância de H-2. Os sinais devidos à ressonância dos protões do anel **A**, H-5, H-6, H-7 e H-8 surgem nos desvios químicos típicos de protões aromáticos, a δ 8,30; 7,45; 7,77 e 7,74 ppm, respetivamente e a ressonância destes protões não sofre desvios significativos devido à introdução do substituinte no anel **B**.

No que diz respeito ao assinalamento dos protões do anel aromático **B**, verifica-se aqui a influência do substituinte e do seu carácter eletrónico. Como se trata do átomo flúor que é o elemento mais eletronegativo da tabela periódica, tem carácter sacador de eletrões por efeito indutivo, que se sobrepõe ao efeito mesomérico, mas não altera significativamente os desvios dos protões neste anel. Os sinais correspondentes às ressonâncias dos protões do anel **B**:

- H-2',6' surgem a δ 7,54 ppm na forma de um duplo duplete devido ao acoplamento a 3 ligações com os protões H-3',5' (3J 8,8 Hz) e com o flúor (4J 5,6 Hz). Estes protões encontram-se ligeiramente mais desprotegidos do que os mesmos protões na quinolin-4(1H)-ona não substituída **53a** ($\Delta\delta = +0,04$ ppm);
- H-3',5' surgem a δ 7,19 ppm na forma de triplete, devido ao acoplamento a 3 ligações com os protões H-2',6' (3J 8,8 Hz) e com o flúor (3J 8,8 Hz).

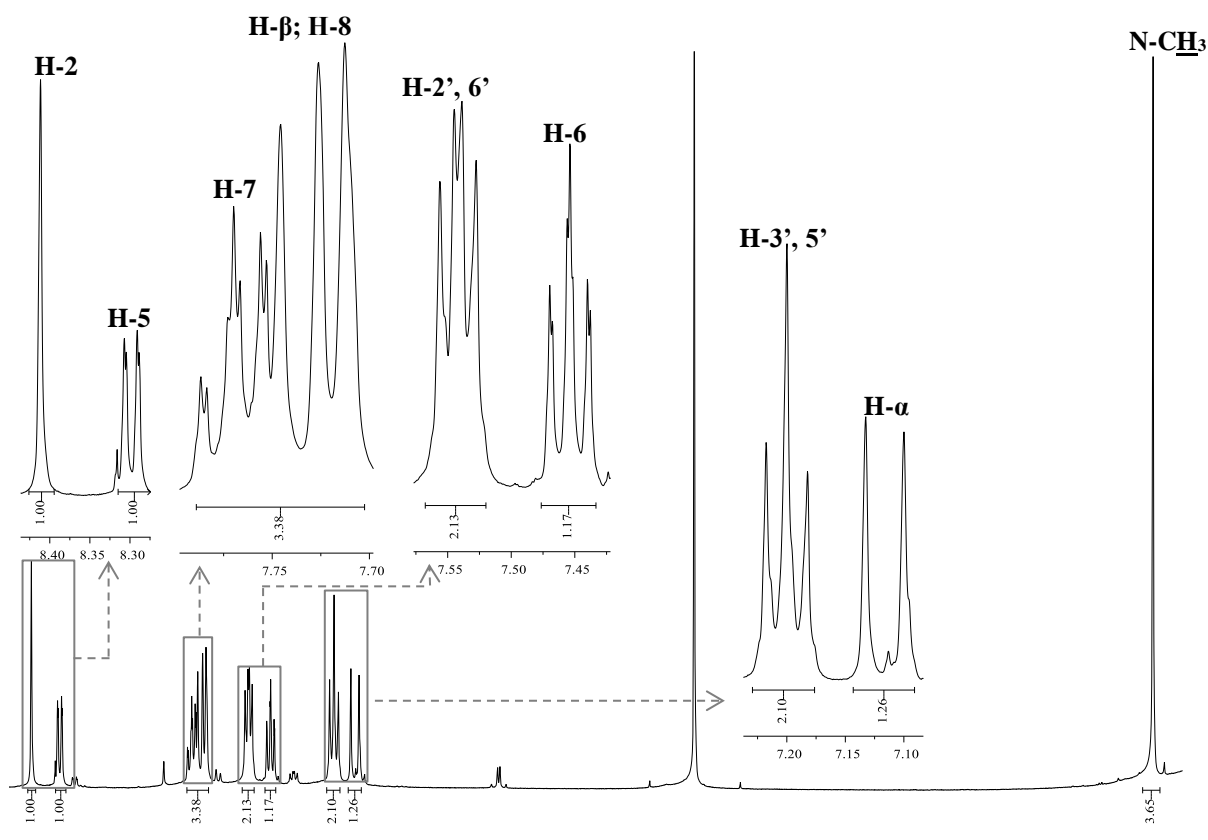


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H da (*E*)-3-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53e**) (500,13 MHz, DMSO- d_6).

De modo semelhante ao observado para a quinolin-4(1*H*)-ona não substituída **53a**, o espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-3-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53e**) (**Figura 33**), apresenta a elevados valores de frequência (δ 174,7 ppm) o sinal relativo à ressonância do carbono carbonílico C-4 e a baixos valores de frequência (δ 40,5 ppm) o sinal devido à ressonância do carbono do grupo metilo (N- CH_3).

As ressonâncias dos restantes carbonos foram atribuídas através da análise dos espectros bidimensionais de HSQC ($^1J_{\text{H}}^{13}\text{C}$) e de HMBC ($^{2/3}J_{\text{H}}^{13}\text{C}$) e destacam-se os seguintes sinais:

- C-4' a δ 161,3 ppm, muito mais desprotegido do que no caso do composto **53a** $\Delta\delta = +34,7$ ppm, uma vez que está diretamente ligado ao flúor, um átomo muito eletronegativo com efeito desprotetor por efeito indutivo;
- C-2',6' a δ 127,6 ppm, tendo um desvio químico semelhante ao que se observa no composto não substituído **53a**, mas surge como um duplete devido ao acoplamento com o flúor (J 7,6 Hz);

- C-3',5' a δ 115,5 ppm, mais protegidos quando comparados com o composto **53a** ($\Delta\delta = -13,3$ ppm). Apresentam uma constante de acoplamento com o flúor de J 21,4 Hz. A razão de estes carbonos se encontrarem mais protegidos, neste caso, pode dever-se ao facto de o efeito mesomérico protetor do flúor nos carbonos *orto* se sobrepor ao efeito sacador do flúor por indução.^[161]
- C-1' a δ 134,8 ppm ($\Delta\delta = -3,4$ ppm), sendo também afetado pela introdução do flúor na posição *para* do anel **B**. Este carbono encontra-se mais protegido relativamente a **53a**, pelo motivo explicado anteriormente, isto é, o efeito mesomérico protetor em *para* sobrepõe-se ao efeito indutivo sacador do flúor.

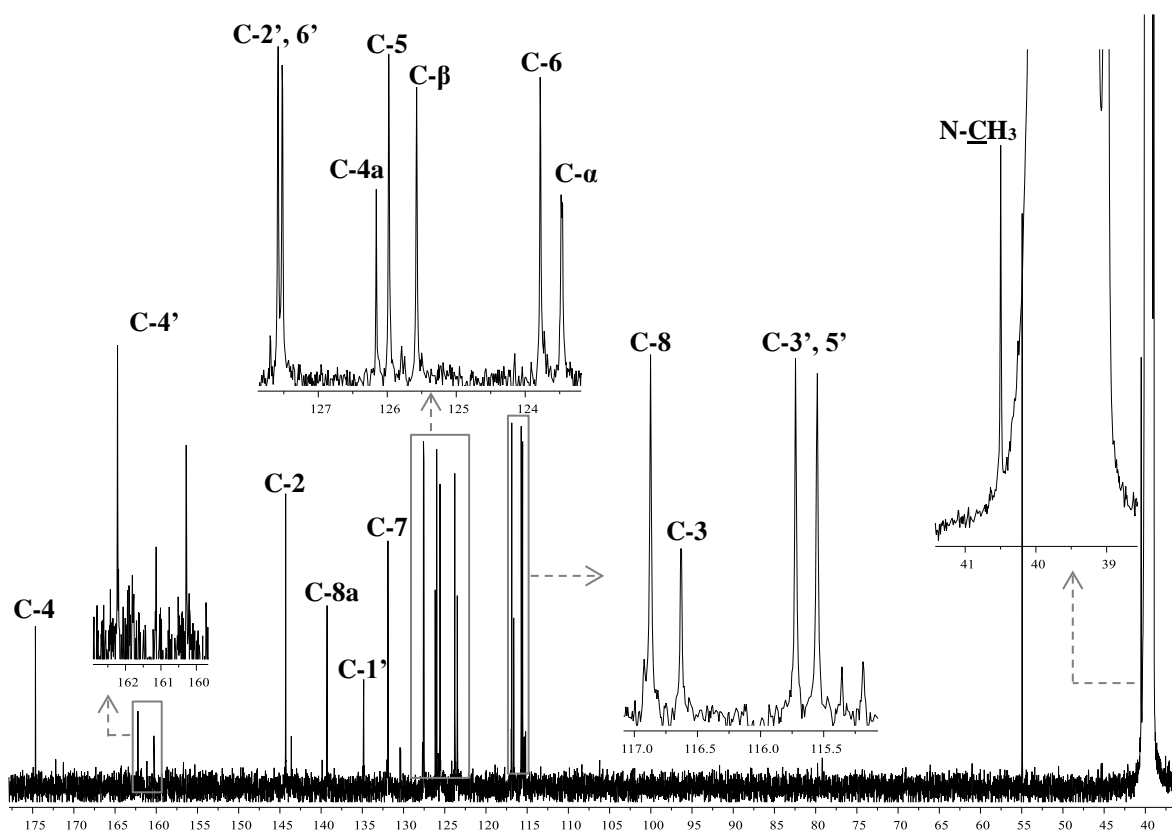
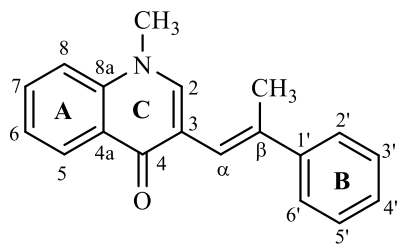


Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-3-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53e**) (125,77 MHz, DMSO- d_6).

Como exemplo de uma (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona substituída no sistema vinílico apresenta-se a (*E*)-3-(2-fenil-2-metilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53j**). A substituição do protão H- β por um grupo metilo em **53j** faz variar a multiplicidade dos sinais do sistema vinílico.



Os sinais dos anéis A, B e C não sofrem alterações significativas. O espectro de RMN de ^1H (**Figura 34**) apresenta os sinais típicos dos anéis A e C da quinolin-4(1*H*)-ona **53j**, nomeadamente um sinal em forma de singuleto, a δ 3,93 ppm ($\Delta\delta = +0,02$ ppm), que corresponde à ressonância dos prótons do grupo metilo (N-CH₃), e um singuleto largo a δ 8,18 ppm ($\Delta\delta = -0,25$ ppm) correspondente à ressonância de H-2. Os sinais devidos à ressonância dos prótons do anel A, H-5, H-6, H-7 e H-8 surgem nos desvios químicos típicos de prótons aromáticos, a δ 8,25; 7,48; 7,78 e 7,70 ppm, respetivamente. Apresenta ainda o sinal devido à ressonância dos prótons do grupo β -CH₃ a δ 2,23 ppm na forma de duplete (J 1,3 Hz), resultante do acoplamento com o próton H- α e um multiplete a δ 6,83-6,84 ppm correspondente à ressonância do próton H- α (resultante do acoplamento com os prótons do grupo β -CH₃ e com H-2). De notar que a alteração mais significativa na caracterização do composto **53j** em comparação com o **53a**, resultante da introdução do substituinte metilo na posição β , reflete-se na multiplicidade dos sinais do sistema vinílico, nomeadamente de H- α . Neste composto **53j** H- α surge como um multiplete e no composto **53a** surge como um duplete.

No que diz respeito ao assinalamento dos prótons do anel aromático B, os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons:

- H-2',6' surgem a δ 7,54 ppm sob a forma de duplo duplete resultante do acoplamento a 3 ligações com os prótons H-3'',5'' (3J 7,8 Hz) e a longa distância com o próton H-4'' (4J 1,2 Hz), enquanto H-3',5' surgem a δ 7,40 ppm na forma de tripleto que resulta do acoplamento a 3 ligações com H-2',6' e com H-4' (3J 7,8 Hz). Estes prótons não sofrem diferenças significativas com a introdução do grupo β -CH₃;
- H-4' surge sob a forma de multiplete a δ 7,25-7,33 ppm.

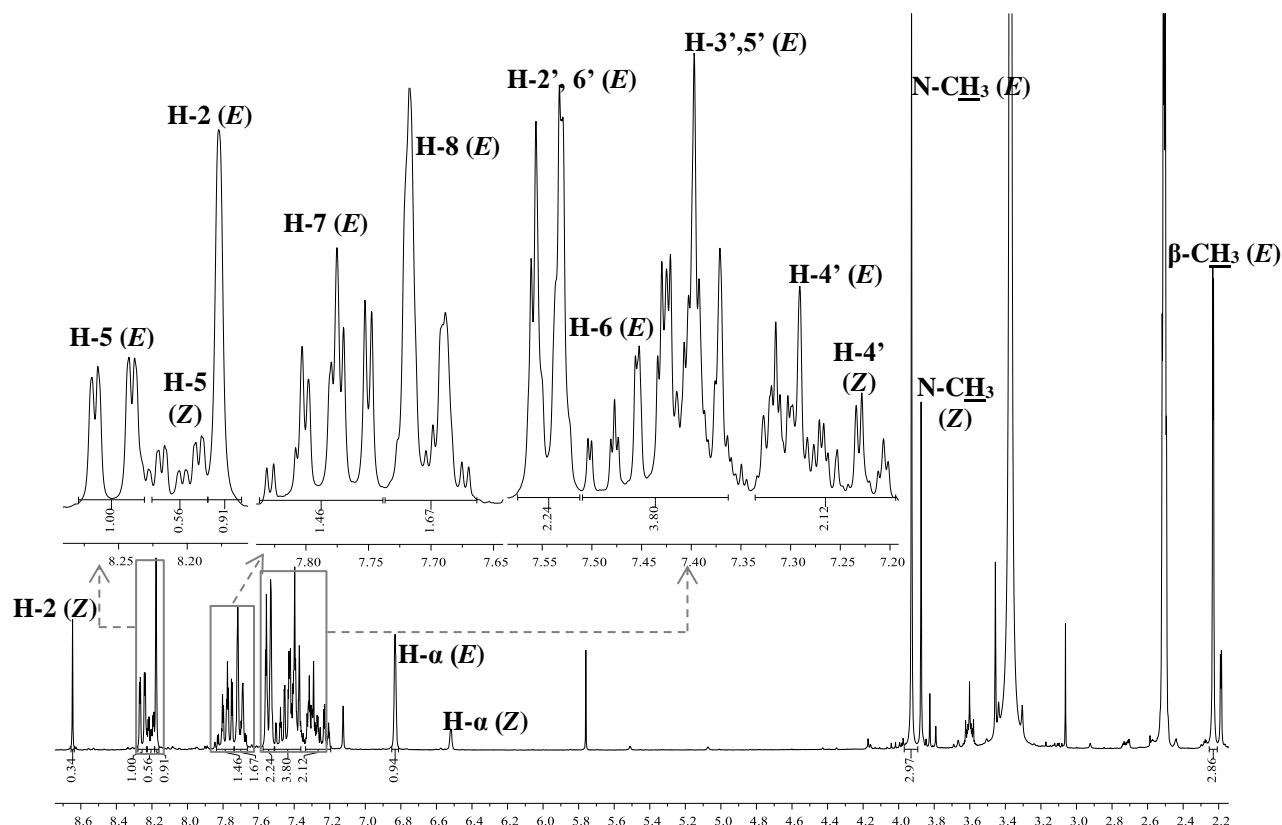


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H da (*E*)-3-(2-fenil-2-metilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53j**) (300,13 MHz, DMSO- d_6).

Como referido anteriormente as principais características dos espectros de RMN de ^{13}C das 3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**53a-j**) comuns a todos os derivados e também à (*E*)-3-(2-fenil-2-metilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53j**) são a presença a elevados valores de frequência (δ 175,2 ppm) do sinal relativo à ressonância do carbono carbonílico C-4 e a baixos valores de frequência, na zona alifática do espectro (δ 40,3 ppm), surge o sinal correspondente à ressonância do carbono do grupo metilo (N-CH_3). No caso do composto **53j** a presença do diastereómero (*Z*) foi facilmente identificada devido ao aparecimento de alguns sinais em duplicado, de um modo geral a valores de frequências mais baixas do que as típicas do diastereómero (*E*), ou seja, os sinais devidos às ressonâncias do grupo *N*-metilo, H-4', H-2 e H-5. Na **figura 35** apresenta-se como exemplo o espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-3-(2-fenil-2-metilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53j**). A identificação das ressonâncias dos restantes carbonos foi efetuada através da análise do espectro bidimensional de HSQC ($^1J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$) e de HMBC ($^2J_{\text{H}/^{13}\text{C}}$). Os carbonos pertencentes aos anéis **A**, **B** e **C** não apresentam variações significativas em relação ao composto **53a**, devido à substituição do próton H- β por um grupo metilo. O carbono C- α , surge no composto **53j** a δ 121,2 ppm e C-

β surge a δ 134,7 ppm, enquanto no composto **53a** aparecem a δ 123,4 ppm e δ 126,9 ppm ($\Delta\delta = +7,8$ ppm), respetivamente.

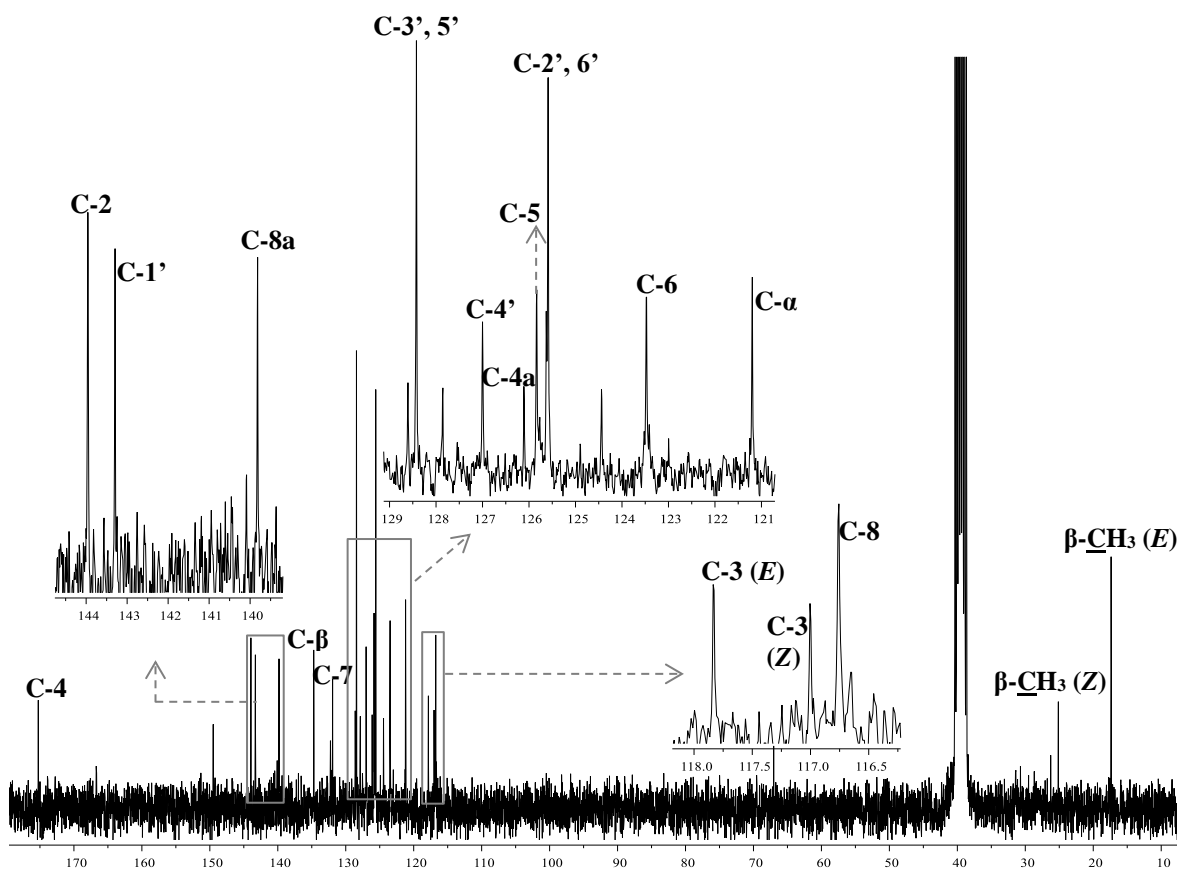
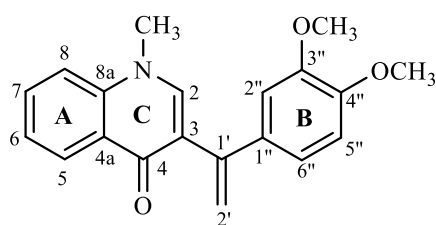


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-3-(2-fenil-2-metilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53j**) (75,47 MHz, DMSO- d_6).

Seguidamente apresentam-se como exemplos os espetros de RMN de ^1H e ^{13}C e aspetos mais relevantes da caracterização estrutural da (*E*)-3-[1-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**55i**) que representa o regioisómero resultante do acoplamento na posição α do estireno correspondente.



Relativamente aos anéis **A** e **C** não se observam desvios significativos dos sinais destes anéis, nem alterações da multiplicidade dos sinais em comparação como espectro do composto **53a** (**Figura 36**). As principais diferenças verificam-se no anel **B**, devido à introdução de dois substituintes com efeito dador de eletrões, nas posições 3'' e 4'', e nos protões da ligação dupla, C-1'=C-2'. De modo semelhante ao observado para todos os outros compostos **53a-j**,

o espectro de RMN de ^1H do composto **55i** apresenta um sinal em forma de singuleto, a δ 3,87 ppm ($\Delta\delta = +0,04$ ppm), devido à ressonância dos prótons do grupo metilo (N-CH_3) e um singuleto a δ 8,00 ppm ($\Delta\delta = -0,43$ ppm) atribuído à ressonância de H-2. Os sinais devidos à ressonância dos prótons do anel **A**, H-5, H-6, H-7 e H-8 surgem nos desvios químicos típicos de prótons aromáticos, a δ 8,18; 7,41; 7,77 e 7,69 ppm, respetivamente, e como referido anteriormente, a ressonância destes prótons não sofre desvios significativos devido à introdução de substituintes no anel **B**.

No que diz respeito ao assinalamento dos prótons do anel aromático **B**, verifica-se aqui a influência dos substituintes e do seu caráter dador de eletrões, nos sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons:

- H-2'' e H-5'' que surgem a δ 6,98 e 6,86 ppm, respetivamente, na forma de dupletos resultantes do acoplamento a longa distância com o próton H-6'' (4J 2,0 Hz) no caso do H-2'', e do acoplamento a 3 ligações com o próton H-6'' (3J 8,3 Hz) no caso do próton H-5''. Estes prótons encontram-se mais protegidos do que os mesmos no composto **53a** ($\Delta\delta = -0,52$ e $-0,49$ ppm, respetivamente), devido ao efeito dador de eletrões dos grupos metoxilo das posições 3'' e 4'' que protege os prótons na posição *orto* relativamente ao substituinte;
- H-6'' surge como duplo duplete a δ 6,77 ppm, resultante do acoplamento a 3 ligações com os prótons H-5'' e a longa distância com o próton H-2''. Este próton encontra-se mais protegido quando comparado com o mesmo próton no composto **53a**, ($\Delta\delta = -0,73$ ppm), uma vez que os grupos substituintes metoxilo tem efeito dador de eletrões e protetor nas posições *orto* e *para* relativamente ao substituinte.

Observa-se ainda a presença de sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons H-2' a δ 5,41 e 5,55 ppm na forma de dupletos (2J 1,7 Hz), resultantes do acoplamento geminal entre estes prótons.

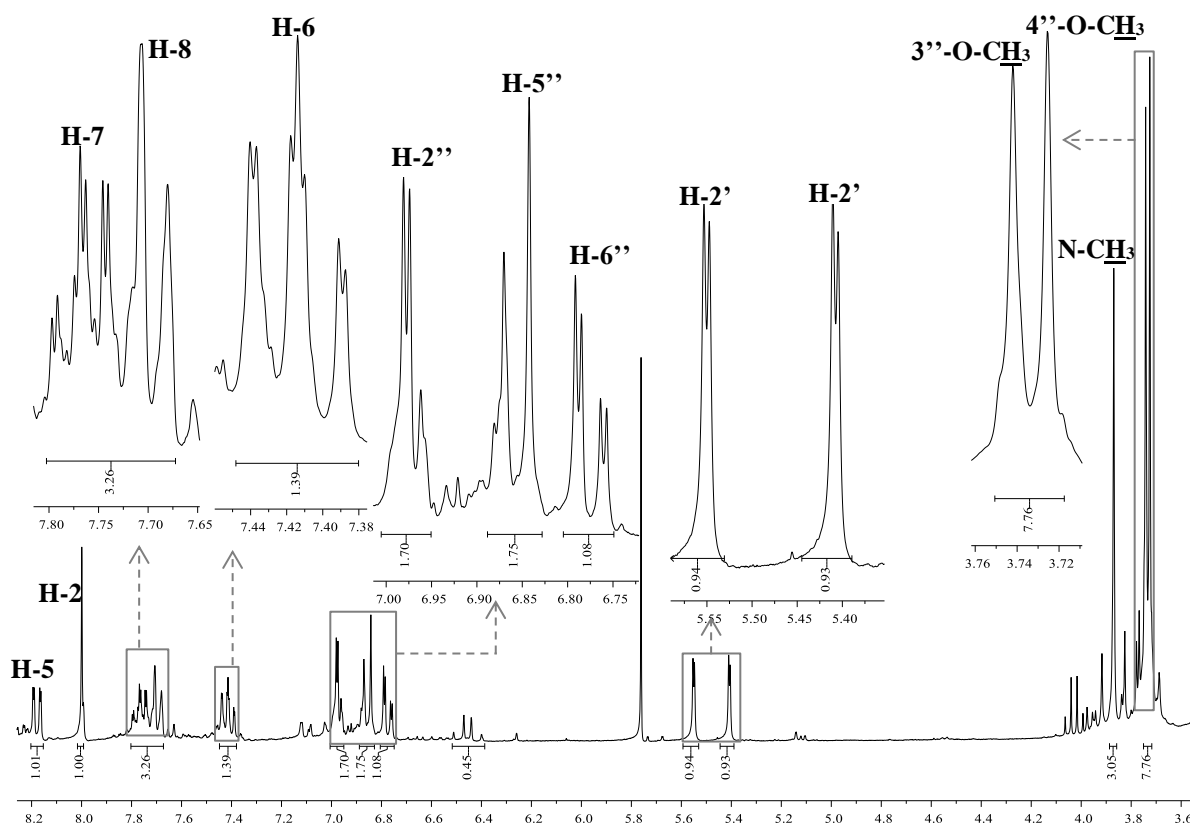


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H da (*E*)-3-[1-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**55i**) (300,13 MHz, DMSO-d_6).

No que diz respeito às ressonâncias dos carbonos do composto **55i**, de modo semelhante ao observado para os prótons, não se verificam diferenças significativas nos desvios dos carbonos dos anéis **A** e **C**. O espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 37**) apresenta a elevados valores de frequência (δ 174,4 ppm) o sinal relativo à ressonância do carbono carbonílico C-4 e a presença a baixos valores de frequência (δ 40,3 ppm) do sinal devido à ressonância do carbono do grupo metilo (N-CH_3). Observa-se ainda a presença de um sinal correspondente às ressonâncias dos carbonos dos grupos metoxilo a δ 55,5 ppm.

As ressonâncias dos restantes carbonos foram atribuídas através da análise dos espectros bidimensionais de HSQC ($^1J_{\text{H}}^{13}\text{C}$) e de HMBC ($^2/3J_{\text{H}}^{13}\text{C}$) e os carbonos que se destacam por apresentarem diferenças em relação ao composto **53a** são:

- C-1' que surge a δ 133,4 ppm, ligeiramente mais protegido do que o mesmo sinal no composto **53a** ($\Delta\delta = -4,8$ ppm), devido ao efeito mesomérico protetor dos grupos metoxilo.

- C-2'', C-5'' e C-6'' (δ 110,2; 111,3 e 119,3 ppm, respectivamente) que surgem mais protegidos do que os mesmos carbonos no composto **53a** devido ao efeito mesomérico protetor dos grupos metoxilo;
- C-3'' e C-4'' surgem a δ 148,5 e 148,4 ppm, respectivamente, mais desprotegidos do que no caso de **53a** ($\Delta\delta = +19,7$ e $+21,8$ ppm), uma vez que estão ligados diretamente a grupos a metoxilo.

Verifica-se ainda a existência de dois sinais resultantes da ressonância dos carbonos C-1' a δ 144,4 ppm e do C-2' a δ 114,2 ppm.

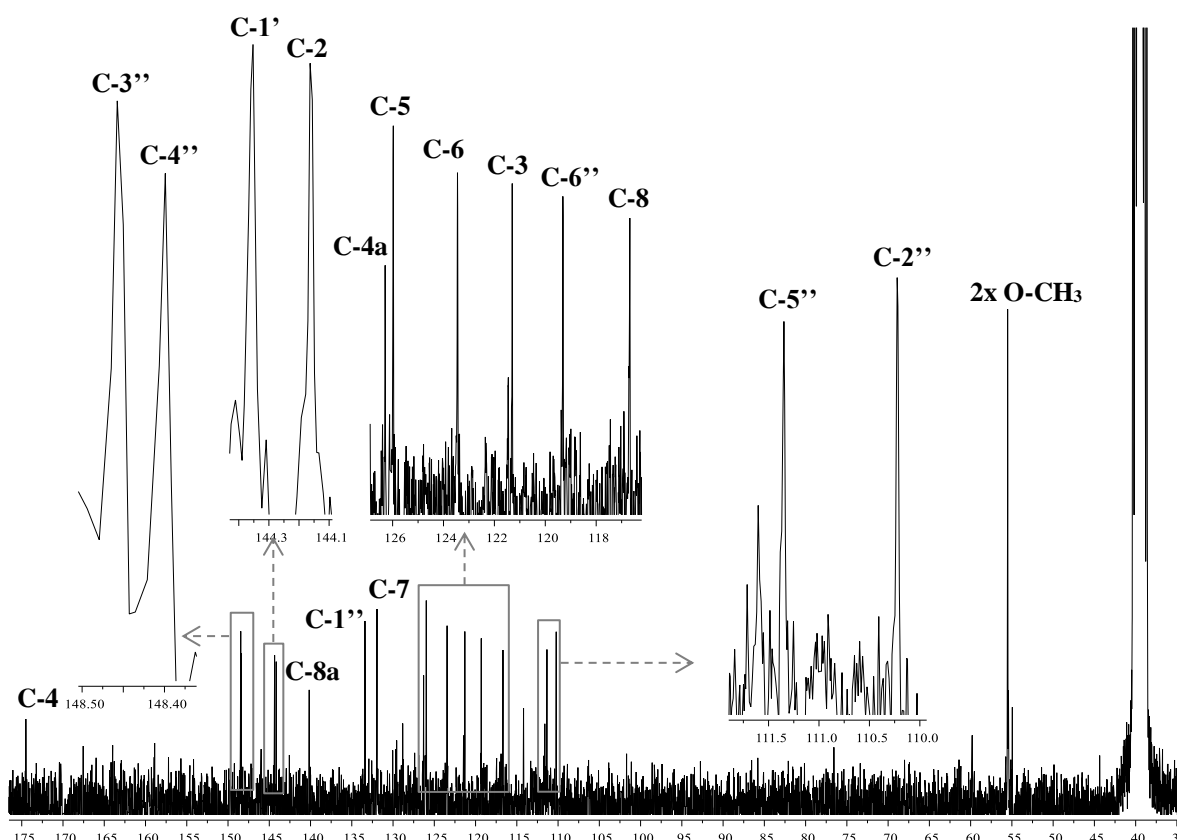
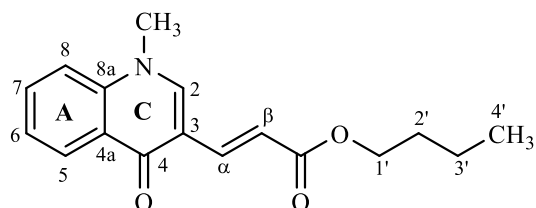


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-3-[1-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**55i**) (75,47 MHz, DMSO- d_6).

Seguidamente apresentam-se os espectros de RMN e discutem-se os aspetos mais relevantes da caracterização estrutural do (*E*)-3-(1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)acrilato de butilo (**57**) uma vez que representa o produto obtido na reação de Heck entre a 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) e o acrilato de butilo (**55**).

A principal característica no espectro de RMN de ^1H do composto **57** (**Figura 38**), quando comparado com o espectro do composto **53a**, é a ausência de alguns sinais na zona aromática do espectro devido ao facto de no composto **57** não existir o anel B. Relativamente aos prótons dos anéis A e C, não se observam diferenças significativas na multiplicidade e desvios químicos destes prótons em comparação com o espectro do composto **53a**. De modo semelhante ao observado para os outros compostos **53a-j**, o espectro de RMN de ^1H apresenta um sinal em forma de singuleto, a δ 3,91 ppm, devido à ressonância dos prótons do grupo metilo (N-CH_3) e um singuleto a δ 8,63 ppm ($\Delta\delta = +0,2$ ppm) atribuído à ressonância de H-2. Outras características do espectro de RMN de ^1H (**Figura 38**) do acrilato **57** são:

- os sinais devidos à ressonância dos prótons do grupo butilo que aparecem na zona alifática, nomeadamente, os prótons H-4' que surgem a δ 0,92 ppm sob a forma de triplete, resultantes do acoplamento com os prótons H-3' (J 7,4 Hz); os prótons H-2' e H-3' que surgem a δ 1,38 e 1,62 ppm respetivamente, sob forma de multipletos e os prótons H-1' que surgem sob a forma de triplete a δ 4,12 ppm resultantes do acoplamento com os prótons H-2' (J 6,9 Hz);
- os sinais devidos à ressonância dos prótons vinílicos que aparecem como dupletos, H- α a δ 7,57 ppm e H- β a δ 7,16 ppm, com constantes de acoplamento J 15,8 Hz, indicativas de uma configuração *trans*. Neste composto o próton H- α aparece mais desprotegido do que H- β devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo do éster.



- o sinal devido à ressonância do carbono carbonílico do éster a δ 167,5 ppm.

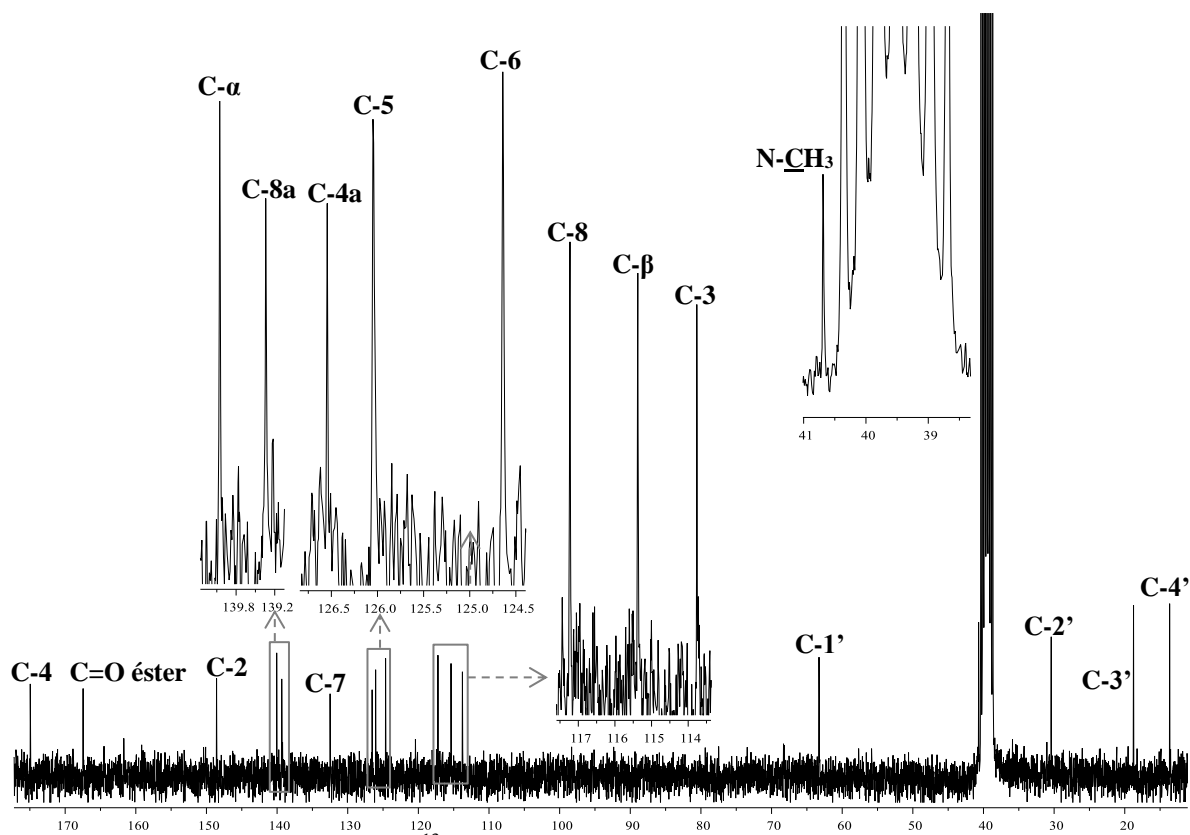


Figura 39. Espetro de RMN de ^{13}C do (*E*)-3-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)acrilato de butilo (**57**) (75,47 MHz, DMSO- d_6).

Tabela 23. Desvios químicos (ppm, a partir de TMS), constantes de acoplamento (*J*, Hz) e multiplicidade de RMN de ¹H de (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**53a-j**) e da (*E*)-3-[1-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**55i**).

Composto Sinal	53a	53b	53c	53d	53e	53f	53g	53h	53i	53j
N-CH ₃	s, 3,91	s, 3,92	s, 3,92	s, 3,92	s, 3,92	s, 3,94	s, 3,93	s, 3,93	s, 3,91	s, 3,93
H-2	s, 8,43	s, 8,39	s, 8,43	s, 8,43	s, 8,41	s, 8,52	s, 8,43	s, 8,50	s, 8,38	s, 8,18
H-5	dd, 8,30 <i>J</i> 8,1 e 1,5	dd, 8,29 <i>J</i> 8,1 e 1,5	dd, 8,30; <i>J</i> 8,1 e 1,5	dd, 8,30 <i>J</i> 8,0 e 1,4	dd, 8,30; <i>J</i> 8,0 e 1,4	dd, 8,32; <i>J</i> 7,7 e 1,5	dd, 8,30, <i>J</i> 7,7 e 1,4	dd, 8,32 <i>J</i> 7,9 e 1,6	dd, 8,30; <i>J</i> 8,0 e 1,5	dd, 8,25 <i>J</i> 7,9 e 1,4
H-6	ddd, 7,44 <i>J</i> 8,1; 6,7 e 1,4	m, 7,42-7,45	ddd, 7,46; <i>J</i> 8,1; 6,7 e 1,5	m, 7,44-7,47	ddd, 7,45; <i>J</i> 8,0; 6,9 e 1,1	ddd, 7,49; <i>J</i> 7,7; 7,1 e 1,0	dt, 7,46, <i>J</i> 7,7 e 1,0	ddd, 7,48, <i>J</i> 7,9; 6,7 e 1,4	ddd, 7,47; <i>J</i> 8,0, 6,7 e 1,3	ddd, 7,48 <i>J</i> 7,9; 6,7 e 1,1
H-7	ddd, 7,75 <i>J</i> 8,6; 6,7 e 1,5	ddd, 7,76, <i>J</i> 8,4; 6,9 e 1,5	ddd, 7,76; <i>J</i> 7,6; 6,7 e 1,5	ddd, 7,77 <i>J</i> 8,5; 6,9 e 1,4	ddd, 7,77, <i>J</i> 9,1; 6,9 e 1,4	ddd, 7,80; <i>J</i> 8,6; 7,1 e 1,5	m, 7,76-7,81	ddd, 7,79; <i>J</i> 8,5; 6,7 e 1,6	ddd, 7,74; <i>J</i> 8,1; 6,7 e 1,5	ddd, 7,78 <i>J</i> 8,4; 6,7 e 1,4
H-8	d, 7,69 <i>J</i> 8,6	d, 7,70 <i>J</i> 8,4	d, 7,72; <i>J</i> 7,6	d, 7,73 <i>J</i> 6,9	d, 7,74 <i>J</i> 9,1	d, 7,75; <i>J</i> 8,6	d, 7,72; <i>J</i> 7,7	dd, 7,73, <i>J</i> 8,5 e 1,4	d, 7,68; <i>J</i> 8,1	d, 7,70 <i>J</i> 8,4
H-α	d, 7,18 <i>J</i> 16,3	d, 7,04 <i>J</i> 16,4	d, 7,18; <i>J</i> 16,4	d, 7,20; <i>J</i> 16,2	d, 7,12; <i>J</i> 16,4	d, 7,43 <i>J</i> 16,5	d, 7,15 <i>J</i> 16,4	d, 7,36; <i>J</i> 16,2	d, 7,05; <i>J</i> 16,4	m, 6,83-6,84
β-CH ₃	----	----	----	----	----	----	----	----	----	d, 2,23 <i>J</i> 1,3
H-β	d, 7,73 <i>J</i> 16,3	d, 7,65 <i>J</i> 16,4	d, 7,74; <i>J</i> 16,4	d, 7,72; <i>J</i> 16,2	d, 7,73; <i>J</i> 16,4	d, 7,94; <i>J</i> 16,5	d, 7,74; <i>J</i> 16,4	d, 7,94; <i>J</i> 16,2	d, 7,66; <i>J</i> 16,4	s, 6,83
H-2'	d, 7,50 <i>J</i> 7,5	d, 7,44 <i>J</i> 8,8	d, 7,52; <i>J</i> 8,6	d, 7,46 <i>J</i> 8,5	dd, 7,54, <i>J</i> 8,8; 5,6	d, 7,75; <i>J</i> 8,8	d, 7,53 <i>J</i> 8,6	d, 8,32 <i>J</i> 2,1	d, 7,12; <i>J</i> 1,7	dd, 7,54 <i>J</i> 7,8; 1,2
H-3'	t, 7,36 <i>J</i> 7,5	d, 6,95 <i>J</i> 8,8	d, 7,42; <i>J</i> 8,6	d, 7,55 <i>J</i> 8,5	t, 7,19 <i>J</i> 8,8	d, 8,22; <i>J</i> 8,8	d, 7,13 <i>J</i> 8,6	----	----	t, 7,40 <i>J</i> 7,8
3'-OCH ₃	----	----	----	----	----	----	----	----	s, 3,82	----
H-4'	m, 7,20-7,29	----	----	----	----	----	----	ddd, 8,06; <i>J</i> 8,0; 2,1 e 0,8	----	m, 7,25-7,33
4'-OCH ₃	----	s, 3,78	----	----	----	----	----	----	s, 3,76	----
4'-O-COCH ₃	----	----	----	----	----	----	s, 2,28	----	----	----
H-5'	t, 7,36 <i>J</i> 7,5	d, 6,95 <i>J</i> 8,8	d, 7,42; <i>J</i> 8,6	d, 7,55 <i>J</i> 8,5	d, 7,19 <i>J</i> 8,8	d, 8,22; <i>J</i> 8,8	d, 7,13 <i>J</i> 8,6	t, 7,65; <i>J</i> 8,0	d, 6,94; <i>J</i> 8,4	t, 7,40 <i>J</i> 7,8
H-6'	d, 7,50 <i>J</i> 7,5	d, 7,44 <i>J</i> 8,8	d, 7,52; <i>J</i> 8,6	d, 7,46 <i>J</i> 8,5	dd, 7,54, <i>J</i> 8,8; 5,6	d, 7,75; <i>J</i> 8,8	d, 7,53 <i>J</i> 8,6	d, 7,94; <i>J</i> 8,0	dd, 7,00; <i>J</i> 8,4 e 1,7	dd, 7,54 <i>J</i> 7,8; 1,2

Tabela 24. Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹³C de (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**53a-j**) e da (*E*)-3-[1-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**55i**).

Composto Sinal	53a	53b	53c	53d	53e	53f	53g	53h	53i	53j
N-CH ₃	40,4	40,4	40,5	40,5	40,5	40,7	40,5	40,6	40,4	40,3
C-2	144,2	143,6	144,6	144,7	144,3	146,1	144,4	145,6	143,7	144,0
C-3	116,7	117,1	116,4	116,4	116,6	115,9	116,6	115,9	117,1	117,8
C-4 (C=O)	174,6	174,6	174,6	174,6	174,7	174,8	174,6	174,7	174,7	175,2
C-4a	126,1	126,1	126,1	126,2	126,2	126,3	124,4	126,8	126,1	126,1
C-5	126,0	125,0	125,9	126,0	126,0	126,0	126,0	126,3	125,9	125,8
C-6	123,7	123,6	123,8	123,8	123,8	124,2	123,8	124,3	123,6	123,5
C-7	131,8	131,7	131,9	131,9	131,9	132,2	131,9	132,0	131,7	131,9
C-8	116,8	116,8	116,8	116,9	116,9	117,1	116,9	116,9	116,8	116,8
C-8a	139,2	139,2	139,2	139,2	139,3	139,2	139,3	139,2	139,2	139,8
C-α	123,4	121,1	124,5	124,6	123,5	128,9	123,7	126,9	121,3	121,2
C-β	126,9	126,4	125,3	125,4	125,6	124,4	125,7	126,0	126,9	134,7
β-CH ₃	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	17,4
C-1'	138,2	130,8	137,2	137,6	134,8	145,6	135,9	140,3	131,2	143,3
C-2'	125,8	127,0	127,3	127,7	127,6 J 7,6 Hz	126,4	126,6	119,4	108,5	125,6
C-3'	128,8	114,2	128,7	131,6	115,5 J 21,4 Hz	124,2	122,2	148,4	149,0	128,4
3'-OCH ₃	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	55,5	-----
C-4'	126,6	158,5	131,0	119,6	161,3	145,5	149,3	121,1	148,2	127,0
4'-OCH ₃	-----	55,1	-----	-----	-----	-----	-----	-----	55,4	-----
4'-O-CO-CH ₃	-----	-----	-----	-----	-----	-----	169,3	-----	-----	-----
4'-O-CO-CH ₃	-----	-----	-----	-----	-----	-----	20,9	-----	-----	-----
C-5'	128,8	114,2	128,7	131,6	115,5 J 21,4 Hz	124,2	122,2	130,3	111,9	128,4
C-6'	125,8	127,0	127,3	127,7	127,6 J 7,6 Hz	126,4	126,6	132,2	119,0	125,6

**4. Reações
multicomponente:
Reação de Hantzsch**

4.1. Objetivos

O trabalho apresentado neste capítulo teve como objetivo geral estudar a aplicação e efeito(s) do AO em reações multicomponente. De entre os diferentes tipos de reações multicomponente que existem, e que serão apresentados mais adiante, escolheu-se como transformação modelo para este estudo a reação de Hantzsch por ser simples.

Como objetivos específicos pretende-se avaliar diferentes aspetos da transformação, nomeadamente:

- i) o efeito do AO no rendimento da reação e quais os produtos obtidos e comparar com os resultados obtidos com AC e reportados na literatura;
- ii) estudar a reação usando diferentes solventes, considerados solventes “verdes”, como a água e o polietilenoglicol (PEG). No caso do polietilenoglicol estudaram-se diferentes tipos de PEGs, nomeadamente, PEG-400 e PEG-200. Deste modo, pretende-se comparar os resultados obtidos em função do solvente usado e avaliar a possibilidade de usar outros solventes, como o PEG, em aquecimento ôhmico;
- iii) sintetizar novos derivados de di-hidropiridinas (DHPs) contendo unidades do tipo imidazol na posição 4. A introdução do núcleo de imidazol, um núcleo com elevada importância em química medicinal, em di-hidropiridinas, compostos com reconhecida atividade biológica, pode permitir não só potenciar as atividades farmacológicas atribuídas a estes compostos, como alargar o seu espectro de ação e eventualmente conferir-lhes novas propriedades e atividades biológicas;
- iv) identificar e comparar os produtos obtidos na reação de Hantzsch da 3-formil-4*H*-cromen-4-ona com acetoacetato de metilo, em presença de acetato de amónio e sob AO, com os produtos obtidos na mesma reação em aquecimento clássico em trabalhos reportados na literatura.

Antes de descrever os estudos efetuados em AO, apresenta-se uma breve introdução às reações multicomponente, dando-se particular ênfase à reação de Hantzsch, objeto de estudo deste trabalho. Seguidamente será feita referência à importância biológica das di-hidropiridinas, apresentando-se também alguns exemplos de di-hidropiridinas contendo unidades de imidazol e de 4*H*-cromen-4-ona (ou simplesmente cromona) na sua estrutura, já reportados na literatura, evidenciando a importância destes compostos no que respeita à sua potencial utilização como fármacos.

4.2. Reações multicomponente

O termo reações multicomponente (do inglês, multicomponent reactions, MCRs) descreve processos que estabelecem ligações entre três ou mais substratos numa única operação sintética dando origem a compostos orgânicos de estrutura complexa.^[162] No início da sua evolução, a maioria das MCRs baseou-se em condensações clássicas entre derivados carbonílicos e vários nucleófilos, sendo o primeiro exemplo ilustrativo deste tipo de reação, a síntese de Strecker de aminoácidos a partir de aldeídos, cianeto de potássio, e cloreto de amónio, descrita em 1850.^[162a, 163]

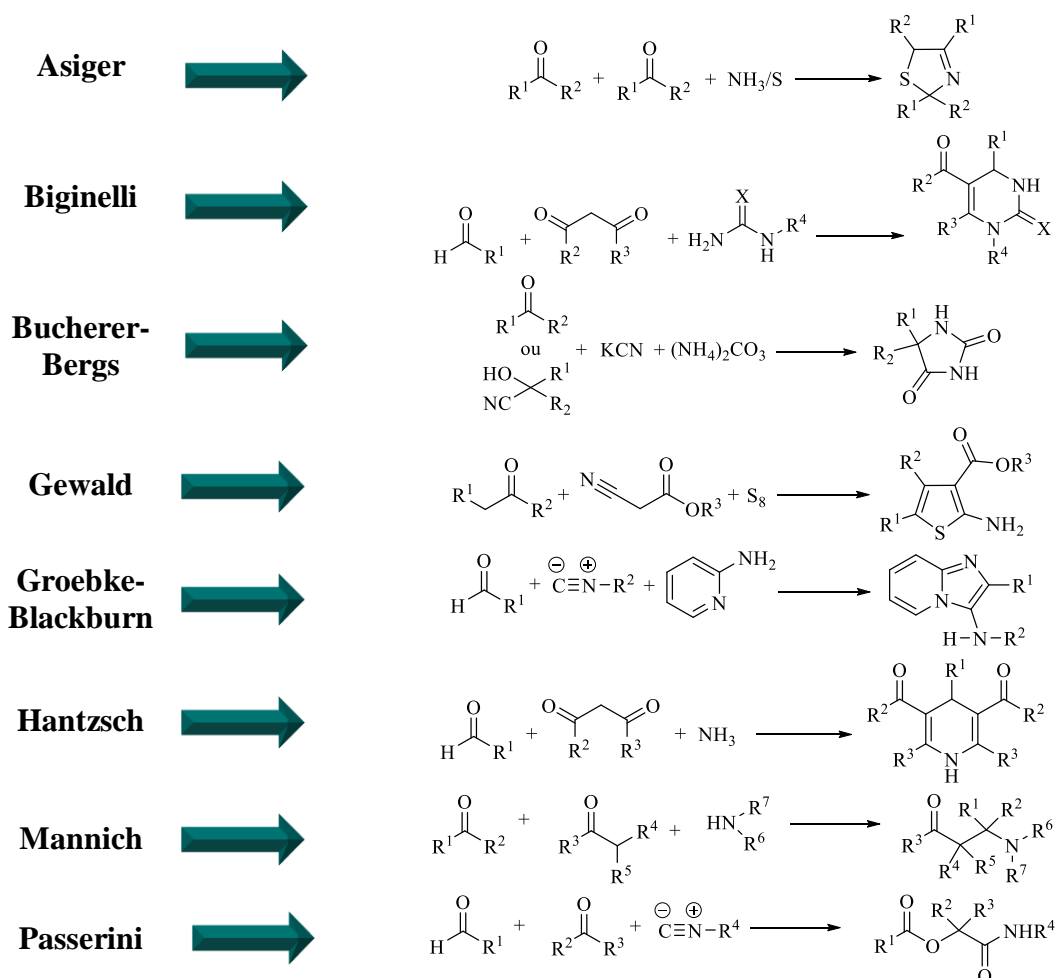
As MCRs originam produtos altamente seletivos que “retêm” a maior parte dos átomos presentes nos materiais de partida, contribuindo assim para uma maior economia atômica. Algumas das várias vantagens das MCRs, e que as tornam tão atrativas como vias sintéticas para a obtenção de diversas moléculas complexas são:

- i) a utilização de materiais de partida simples e facilmente disponíveis;
- ii) a vasta gama de possibilidades para o estabelecimento e desenvolvimento eficiente de moléculas altamente complexas numa única etapa;
- iii) fatores económicos favoráveis, como o custo relativamente baixo das matérias-primas e baixo consumo de energia;
- iv) baixo impacto ambiental através da utilização de solventes “amigos do ambiente” e economia de átomos;
- v) simplicidade experimental; economiza tempo uma vez que evita vários passos reacionais e de purificação e permite uma abordagem sintética mais verde.^[164]

Tendo em conta estas vantagens verifica-se que as MCRs são mais benéficas do que a síntese convencional do tipo linear (várias etapas reacionais), pois permite a criação de diversas ligações numa única etapa. Por isso, estas reações estão a ganhar cada vez mais importância e reconhecimento na química orgânica e medicinal,^[164-165] e, por este motivo, considerou-se importante estudar a aplicação do AO a este tipo de transformações químicas.

De entre os vários tipos de MCRs (**Figura 40**) destacam-se as mais comumente reportadas na literatura, como a reação de Biginelli que envolve a reação entre aldeídos, ureia, e β -cetoésteres sob condições fortemente ácidas para originar 3,4-di-hidropirimidin-2-onas;^[166] a reação de Mannich que permite a formação de compostos β -aminocarbonílicos (bases de Mannich) a partir da reação de um composto de metileno ativo com formaldeído e

uma amina,^[166a, 167] a reação de Petasis que envolve a utilização de ácidos organoborônicos na reação de Mannich,^[166a, 168] dando-se a condensação *one-pot* de três componentes, um ácido aril- ou alcenil-borônico, uma amina e um aldeído à temperatura ambiente para originar α -aminoácidos; a reação de Passerini, que de entre as reações multicomponente envolvendo isocianato, é a mais importante, dando-se entre isocianetos, aldeídos (ou cetonas) e ácidos carboxílicos para originar α -aciloxicarboxamidas,^[166a, 169] e a reação de Hantzsch, que envolve a condensação *one-pot* de um aldeído, um β -ceto-éster e um composto dador de nitrogénio, com formação de uma di-hidropiridina (DHP). Esta foi a reação estudada neste trabalho, e por isso será apresentada em seguida com mais detalhe. Neste trabalho, estudou-se a condensação de alguns benzaldeídos, imidazolilcarboxaldeídos e da 3-formil-4*H*-cromen-4-ona, com o acetoacetato de metilo, na presença de acetato de amónio. Na **figura 40** estão representados esquematicamente os vários tipos de reações multicomponente.



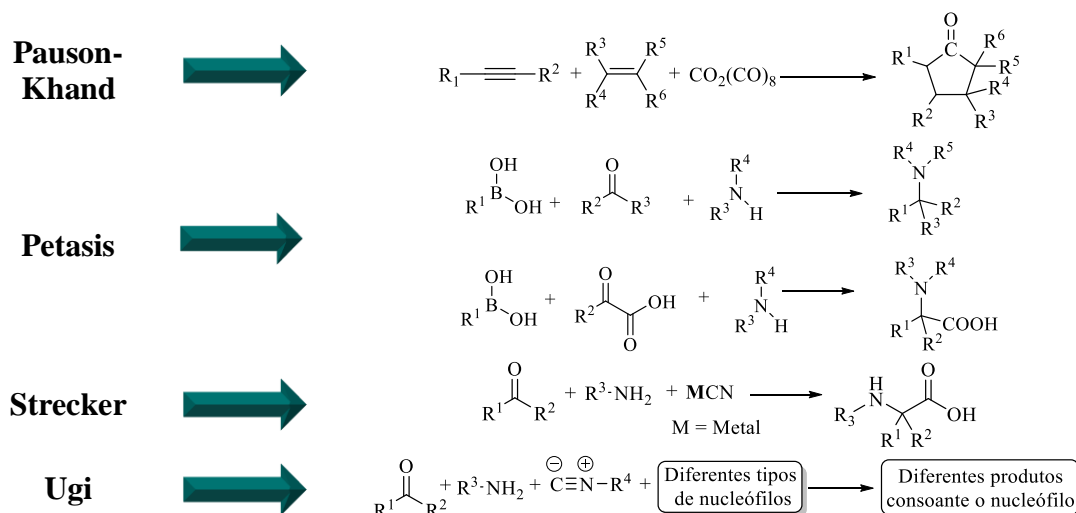
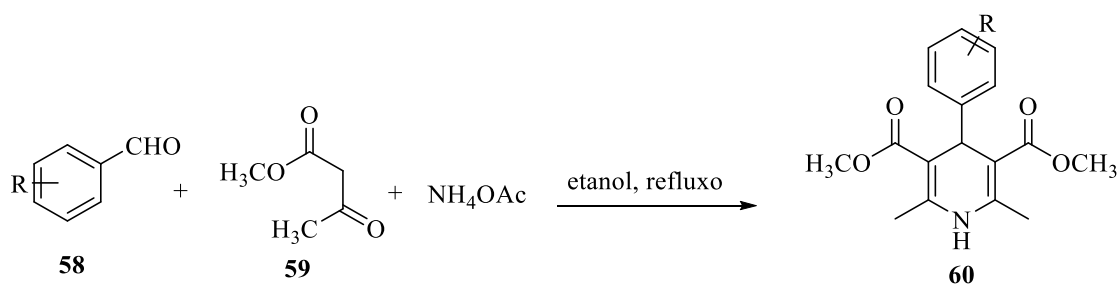


Figura 40. Representação esquemática dos vários tipos de reações multicomponente.

4.2.1. Reação de Hantzsch

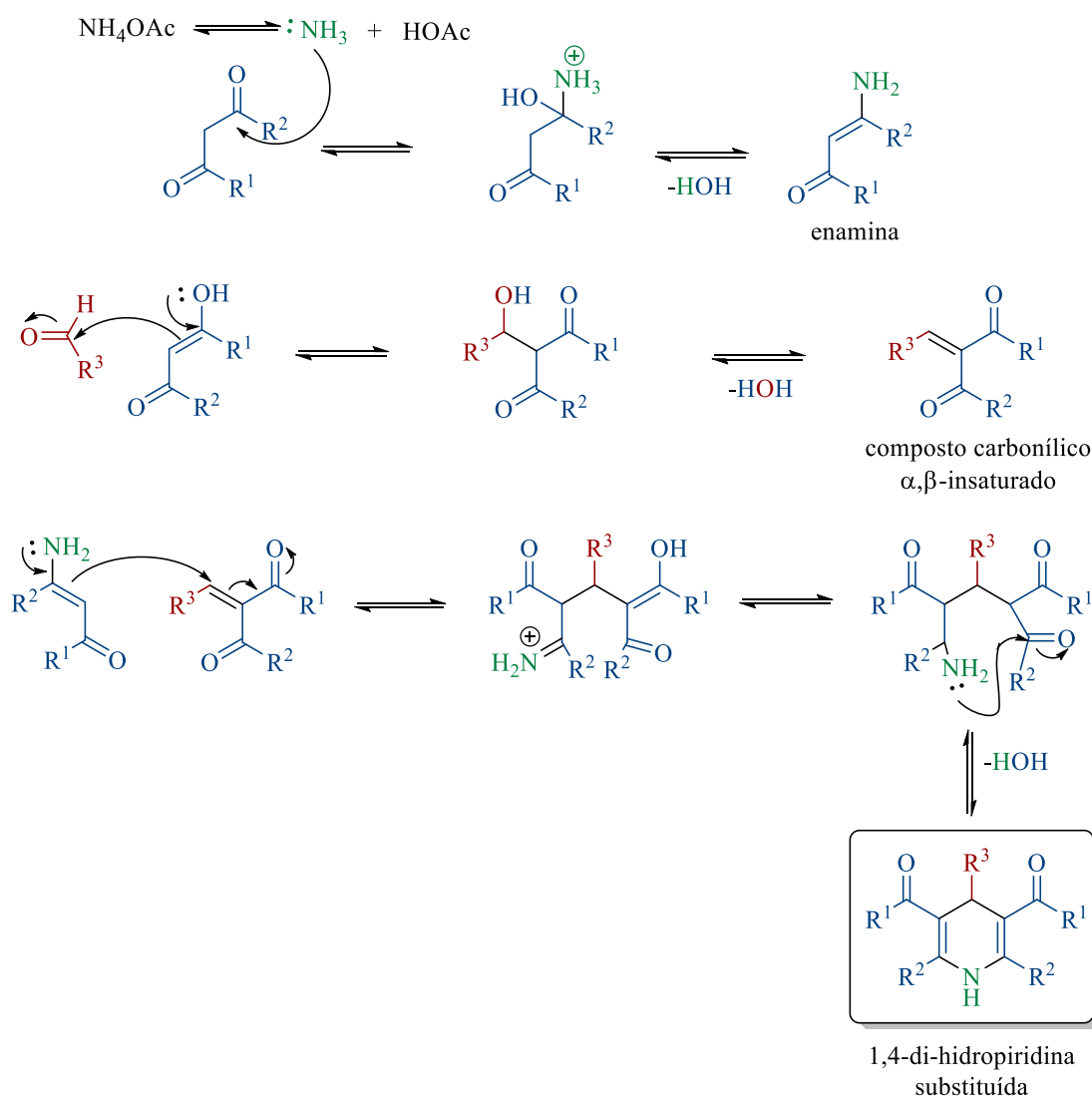
A reação de Hantzsch^[170] é uma MCRs onde um aldeído, um β-ceto éster, como por exemplo o acetoacetato de etilo e um composto dador de nitrogénio tal como o acetato de amónio ou amónia, reagem para formar uma di-hidropiridina (DHP). Foi descrita há mais de um século por Arthur Hantzsch e a síntese original, consiste numa reação constituída por três componentes, benzaldeído (**58**) acetoacetato de metilo (**59**) e acetato de amónio, em etanol a refluxo (**Esquema 20**).



Esquema 20. Representação esquemática da síntese original de Hantzsch.

Quanto ao mecanismo desta reação têm havido muitos estudos para determinar a via principal da síntese de DHPs pela reação de Hantzsch. Em 1986 surgiu um estudo exaustivo por Katritzky e colaboradores^[171] que estudaram o mecanismo desta transformação por RMN de ¹³C e de ¹⁵N e verificaram, em todas as experiências efetuadas, a existência de intermediários comuns: uma enamina e um composto carbonílico α,β-insaturado. Perante

estes resultados concluíram que os passos iniciais da reação envolvem a condensação da amónia ou do sal de amónio com um equivalente do composto 1,3-dicarbonílico para originar a enamina e uma condensação de Knoevenagel do outro equivalente do composto 1,3-dicarbonílico com o aldeído para originar o intermediário carbonílico α,β -insaturado. O passo determinante da velocidade da reação parece ser a adição de Michael da enamina ao composto carbonílico α,β -insaturado, seguida da condensação intramolecular da amina e do grupo carbonilo do produto resultante da adição conjugada para originar a 1,4-di-hidropiridina substituída pretendida (**Esquema 21**).^[172]



Esquema 21. Mecanismo proposto para a síntese de 1,4-DHPs pela reação de Hantzsch (adaptado de ^[172]).

No que diz respeito ao tipo de aldeídos que têm vindo a ser usados neste tipo de síntese para além do acetaldeído e do formaldeído, utilizados originalmente, já quase todos os tipos de aldeídos (alifáticos,^[173] aromáticos,^[174] espiroaldeídos^[175] e uma grande variedade de aldeídos heterocíclicos^[176]) foram utilizados nesta reação. Também já foram usados aldooçúcares e alguns outros derivados de açúcares para obter derivados de 1,4-DHPs ligados a açúcares pela reação Hantzsch.^[177] Na **figura 41** encontram-se alguns exemplos.^[178]

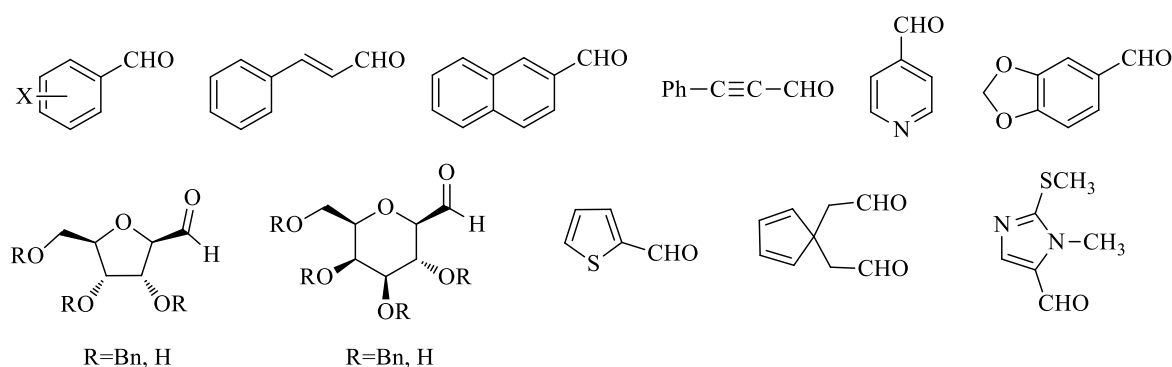


Figura 41. Exemplos de alguns dos vários aldeídos usados na reação de Hantzsch.

Têm sido reportados estudos nos quais em vez do éster acetoacético têm sido também utilizadas 1,3-dicetonas,^[173d, 174b, 176a, 179] cianoacetofenonas, ariltioacetofenonas^[179d] e dicetonas α,β -insaturadas.^[174b, 179d, 180]

Como fonte de nitrogénio são frequentemente utilizados a amónia^[176a, 176b, 176d] ou o acetato de amónio^[174d, 179a, 181] na síntese de Hantzsch de 1,4-DHPs. Contudo, diversos compostos como o nitrato de amónio,^[182] a hexametenotetramina,^[179b] a hidroxilamina, o formato de amónio,^[183] aminas primárias, secundárias e hidrazinas também têm sido utilizadas.^[178]

O uso de componentes diferentes dos utilizados originalmente mostra a evolução da reação desde a sua descoberta até à atualidade e a sua larga aplicabilidade.

4.3. 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas

4.3.1. Importância biológica de 1,4-di-hidropiridinas

A 1,4-di-hidropiridina (1,4-DHP) é um composto heterocíclico aromático constituído por um anel de seis lados contendo um átomo de nitrogénio na posição 1, cuja estrutura difere da piridina por estar saturada nas posições 1 e 4.

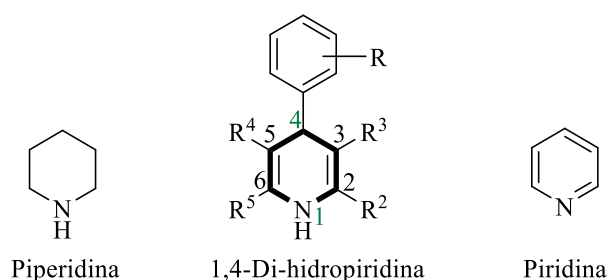


Figura 42. Estruturas da piperidina, de uma 1,4-di-hidropiridina e da piridina.

As 1,4-DHPs sintetizadas através da reação de Hantzsch são muito conhecidas pela sua atividade como bloqueadores de canais de cálcio, constituindo uma importante classe de fármacos usada no tratamento de doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão. A nifedipina, a amlodipina, a felodipina e a nitrendipina (**Figura 43**) são exemplos de 1,4-DHPs usadas clinicamente para o tratamento da hipertensão, de doenças cardiovasculares como a insuficiência cardíaca e alguns tipos de angina,^[184] e ainda no tratamento de infeções microbianas.^[178]

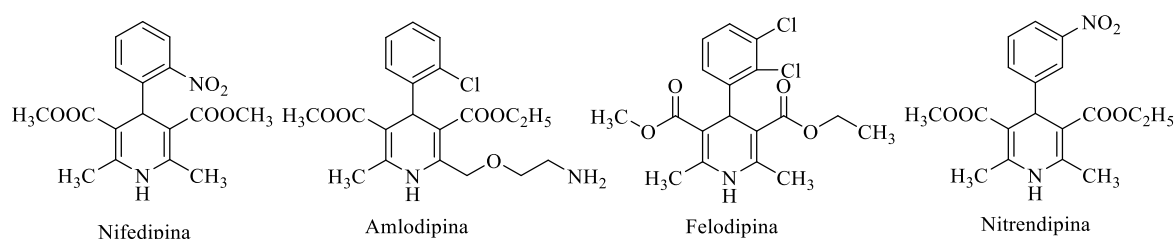


Figura 43. Exemplos de 1,4-DHPs usadas como fármacos.

Além disso, o anel de 1,4-DHP é uma característica comum em muitos compostos bioativos que apresentam outro tipo de propriedades biológicas, como por exemplo, atividade vasodilatadora, broncodilatadora, analgésica,^[185] anticonvulsiva, antidiabética,

ansiolítica, antidepressiva, antitumoral^[186] e anti-inflamatória. Devido à variedade de atividades biológicas que estes compostos apresentam, estes têm sido alvo de inúmeros estudos, alguns dos quais vieram a revelar outros tipos de propriedades biológicas, como a atividade antivírica, nomeadamente o seu uso como agentes anti-VIH.^[187] Outros autores como Mukherjee e colaboradores^[188] descreveram também que derivados de 1,4-DHPs estão associados a atividades contraceptivas, e Marco-Contelles e colaboradores^[189] reportaram que certas 1,4-DHPs possuem atividades neuroprotetoras e inibidoras da acetilcolinesterase podendo ser usadas no tratamento da doença de Alzheimer.

A relação entre a atividade biológica deste tipo de compostos e a sua estrutura tem sido amplamente estudada. Segundo vários estudos reportados na literatura, a posição mais viável para a substituição do núcleo da 1,4-DHP é a posição 4. Substituintes nessa posição conferem aos compostos atividades biológicas muito relevantes, como por exemplo, o facto de os tornar antagonistas dos canais de cálcio.^[190] Já o anel heterocíclico é a característica comum de diversas propriedades farmacológicas, tais como a atividade anti-hipertensiva, antiangina,^[184] antitumoral,^[186] anti-inflamatória,^[191] antituberculose,^[192] analgésica,^[185] antitrombótica,^[193] entre outras.

Alguns dos estudos reportados na literatura concluem que o anel de 1,4-DHP é essencial para apresentarem atividade biológica e que modificações estruturais como a insaturação do anel base, a substituição na posição N1 ou o anel reduzido (piperidina) ou oxidado (piridina) diminuem significativamente ou eliminam a atividade do composto. Relativamente às posições 2 e 6 os substituintes nessas posições devem ser pequenos, como alguns grupos alquila. 1,4-DHPs contendo grupos éster nos carbonos C-3 e C-5 demonstram possuir atividade biológica significativa. A presença de grupos sacadores de eletrões nestas posições provoca uma diminuição da atividade antagonista dos canais de cálcio. A remoção ou substituição dos grupos éster em C-3 e C-5 por COMe ou CN reduz bastante a atividade e a substituição destes grupos éster (COOMe) por outros de maior tamanho mantém ou pode mesmo aumentar a atividade biológica apresentada. Estes estudos permitiram ainda concluir que a substituição na posição C-4 do anel fenilo confere uma ótima atividade biológica a estes compostos.^[194]

4.3.2. Importância biológica dos imidazóis

A molécula do imidazol foi descoberta no início da década de 1840.^[195] Desde então a pesquisa e desenvolvimento de compostos contendo o núcleo de imidazol teve um rápido desenvolvimento devido às inúmeras aplicações destas moléculas como fármacos, agentes agroquímicos, materiais sintéticos, recetores artificiais, ligandos supramoleculares, catalisadores biomiméticos, entre outras aplicações.^[196]

O imidazol é um anel aromático de cinco lados que contém dois átomos de nitrogénio nas posições 1 e 3. É um composto heterocíclico anfotérico, o que significa que pode atuar como ácido ou base e é uma molécula altamente polar e solúvel em água.^[197] Existe sob duas formas tautoméricas equivalentes, nas quais o átomo de hidrogénio pode estar localizado em qualquer um dos dois átomos de nitrogénio (**Figura 44**).

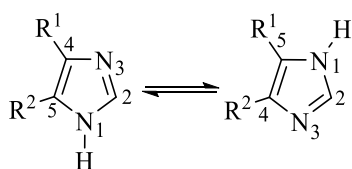


Figura 44. Tautomerismo no anel do imidazol não substituído em N₁.

Além disso, este heterociclo de nitrogénio é rico em eletrões e não só pode facilmente aceitar ou doar protões, como também pode facilmente formar diversas interações fracas. Estas características estruturais do anel imidazol tornam os seus derivados capazes de facilmente interagirem com uma variedade de enzimas e recetores em sistemas biológicos através de ligações de hidrogénio, outras forças de Van der Waals, por coordenação, ou interações ião-dipolo, catião- π , π - π *stacking* e efeitos hidrofóbicos, podendo assim apresentar uma série de atividades biológicas.

O anel imidazol está presente em produtos de ocorrência natural e numa grande variedade de substâncias e moléculas bioativas que participam no metabolismo humano,^[198] tais como a histamina, a vitamina B₁₂, o ácido desoxirribonucleico (ADN) e a hemoglobina, o que demonstra a importância do núcleo de imidazol a nível fisiológico e a sua intervenção em processos vitais. As propriedades fisiológicas específicas e os papéis importantes em processos vitais que o anel de imidazol desempenha têm atraído a atenção e interesse especial na química medicinal.^[199] A presença do anel imidazol em compostos bioativos pode melhorar determinadas propriedades desses compostos, como por exemplo, a sua

solubilidade em água, devido aos seus dois átomos de nitrogénio que facilmente conduzem à formação de ligações de hidrogénio. Outra característica importante é o facto de o anel de imidazol poder ligar-se e coordenar-se facilmente com uma variedade de iões metálicos inorgânicos ou interagir com moléculas orgânicas através de ligações não covalentes para dar origem a fármacos supramoleculares. Estes permitem associar a sua bioatividade às vantagens dos fármacos supramoleculares, possivelmente exercendo mecanismos de ação dupla que são úteis para superar as resistências aos fármacos.^[200]

Todos os factos e características mencionadas anteriormente demonstram a enorme potencialidade dos imidazóis em química medicinal e a prova disso é que já existem numerosos fármacos contendo o núcleo imidazol na sua constituição para o tratamento de diversas doenças e condições clínicas, tais como: agentes anticancerígenos (dacarbazina, ácido zoledrónico, azatioprina, e tipifarnibe), antifúngicos (clotrimazol, miconazol, cetoconazol, e oxiconazol), antiparasitários (metronidazol, benznidazol, ornidazole e secnidazol), anti-histamínicos (cimetidina, imetite, immepipe e tioperamida), antineuropáticos (nafimidona, fipamezole e dexmedetomidina), e anti-hipertensivos (losartan, eprosartan, olmesartan).^[201]

Deste modo a incorporação do núcleo de imidazol noutras moléculas ou a preparação de díades envolvendo imidazóis torna-se relevante e pode ser uma estratégia para gerar compostos de alto valor e importância biológica.

4.3.3. Importância biológica das 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas

São já conhecidos alguns exemplos de 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas com relevância biológica. Alguns compostos deste tipo demonstraram potente atividade antituberculose.^[202] Também uma série de derivados de *N*³,*N*⁵-diaril-4-(4,5-dicloro-1*H*-imidazol-2-il)-1,4-di-hidro-2,6-dimetil-3,5-piridinedicarboxamidas foram testadas para a atividade antituberculose contra a estirpe *M. tuberculosis* (H₃₇Rv) e o composto com o grupo 3-clorofenilcarboxamida nas posições 3 e 5 foi o composto mais ativo, enquanto os compostos com os grupos 3-nitrofenilcarboxamida e 4-nitrofenilcarboxamida mostraram-se moderadamente ativos^[203] (**Figura 45**).

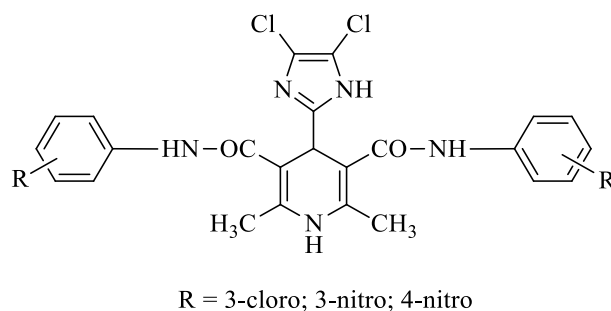


Figura 45. Exemplo de 4-(1*H*-imidazol-2-il)-1,4-di-hidropiridinas usadas em testes de atividade antituberculose.

Outros compostos derivados de 4-[1-(4-X-benzil)-1*H*-imidazol-5-il]-1,4-di-hidropiridinas (X=H ou F) foram testados para a atividade anti-hipertensiva. O 1,4-di-hidro-2,6-dimetil-4-[1-(4-fluorobenzil)-2-alquiltio-1*H*-imidazol-5-il]-3,5-piridinodicarboxilato (**figura 46**) mostrou ser mais ativo do que os restantes derivados para os quais X = H devido à presença de um grupo sacador de elétrons na posição *para* do anel benzilo.^[204]

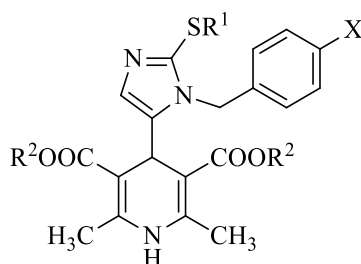


Figura 46. Exemplo de uma 4-(1*H*-imidazol-5-il)-1,4-di-hidropiridina usada em testes de atividade anti-hipertensiva.

Há ainda relatos na literatura de 1,4-DHP contendo substituintes do tipo fenilaminoimidazolilo com atividade antagonista de canais de cálcio. Alguns dos compostos com grupos dietilo (**a**) e dibenzilo (**b**) nas posições 3 e 5 e 2-metiltio-1-fenilamino-5-imidazolilo na posição 4 revelaram ser mais ativos do que a nifedipina. Os autores concluíram que o aumento da cadeia do éster alquílico nas posições 3 e 5 para cadeias com mais do que dois átomos de carbono parece contribuir para uma diminuição da atividade antagonista de canais de cálcio destes compostos (**Figura 47**).^[205]

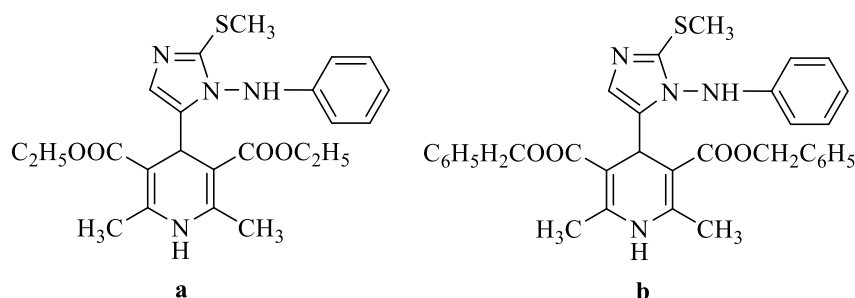


Figura 47. Exemplos de 4-(1*H*-imidazol-5-il)-1,4-di-hidropiridinas com atividade antagonista de canais de cálcio.

Estes são alguns dos exemplos que ilustram a importância biológica dos compostos do tipo 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-di-hidropiridina.

4.4. Estudo da reação de Hantzsch em aquecimento ôhmico: estratégia de síntese

Com intuito de avaliar a aplicabilidade do AO em reações multicomponente do tipo Hantzsch, foi selecionada a reação já descrita na literatura, por De Salechi e Guo, e que envolve a condensação *one-pot* de um benzaldeído **58** com o acetoacetato de metilo (**59**) e acetato de amônio, em meio aquoso, sob radiação MO.^[206] Neste trabalho decidiu-se começar por estudar esta reação usando condições semelhantes às descritas mas utilizando o AO como método de aquecimento. Os resultados estão apresentados na **tabela 25**.

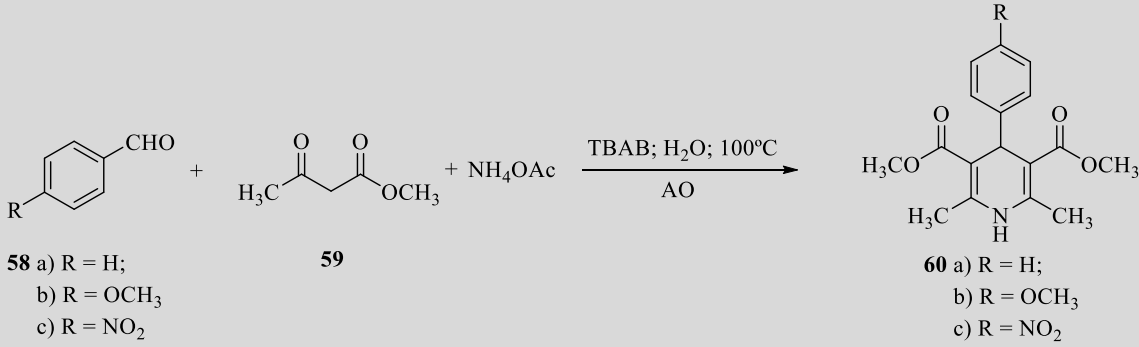
Numa primeira abordagem determinou-se a quantidade de acetato de amônio necessária para obter a 1,4-DHP (**60a**) com rendimento satisfatório usando o benzaldeído (**58a**). Verificou-se que com 1,0 equiv de acetato de amônio o rendimento é baixo (17%), aumentando para 36% quando foram adicionados 2,0 equiv deste reagente (**Tabela 25, entradas 1 e 2**). Seguidamente avaliou-se o efeito da ausência de TBAB na reação, verificando-se que o rendimento diminui para 9%, mostrando que é importante e benéfica a adição de TBAB na reação (**Tabela 25, entrada 3**).

Aplicando as melhores condições (**Tabela 25, entrada 2**) a reações com benzaldeídos com substituintes GDE ou GSE, verificou-se que o aumento do tempo de reação leva a um aumento do rendimento da síntese de **60b** (R = OCH₃; **tabela 25, entradas 4 e 5**) e que os

melhores rendimentos foram obtidos para a 1,4-DHP **60c** (R = NO₂) que apresenta na posição C-4 do grupo fenilo um GSE. No entanto, os rendimentos obtidos foram todos mais baixos do que os rendimentos reportados na literatura,^[206] que variam entre 80-85% para benzaldeídos não substituídos e *para*-substituídos com grupos metoxilo, metilo e nitro.

Como os resultados obtidos na síntese das 1,4-DHPs **60a-c**, via reação de Hantzsch, em água em condições de transferência de fase (H₂O/TBAB) não foram satisfatórios, decidiu-se estudar esta reação em AO, usando outro tipo de solventes, como o polietilenoglicol.

Tabela 25. Condições usadas na síntese de 1,4-DHPs **60a-c** em meio aquoso.

 <p>58 a) R = H; b) R = OCH₃ c) R = NO₂</p> <p>59</p> <p>60 a) R = H; b) R = OCH₃ c) R = NO₂</p>							
Entrada	R	Benzaldeído (5 mmol)	Acetoacetato de metilo (equiv)	NH ₄ OAc (equiv)	TBAB (equiv)	Tempo (min.)	Rendimento de 60 (%)
1	R=H	0,51 mL	2	1	0,5	10	17
2	R=H	0,51 mL	2	2	0,5	10	36 ^[a]
3	R=H	0,51 mL	2	2	-----	10	9
4	R=OCH ₃	0,61 mL	2	2	0,5	10	17
5	R=OCH ₃	0,61 mL	2	2	0,5	20	22 ^[b]
6	R=NO ₂	756,6 mg	2	2	0,5	10	56 ^[c]
[a] Cristalização em etanol. [b] Purificação por cromatografia em camada fina. [c] Purificação por cromatografia em coluna.							

4.4.1. Síntese de 1,4-di-hidropiridinas usando PEG como solvente

Com o intuito de melhorar o rendimento obtido nas reações anteriores, e sabendo que muitas reações multicomponente são efetuadas usando álcoois (metanol, etanol) como solvente, decidiu-se estudar a possibilidade de efetuar a reação de Hantzsch usando o PEG como solvente, o qual está classificado como solvente verde, e avaliar também a possibilidade de usar outros solventes, além da água, no reator de AO. Em seguida serão apresentadas algumas vantagens do uso do PEG em síntese orgânica, nomeadamente neste tipo de transformações.

O desenvolvimento de métodos de síntese mais amigos do ambiente tem sido uma das prioridades da química moderna. Neste contexto, a substituição de solventes orgânicos tóxicos e voláteis, por solventes mais benignos ou “verdes”, como a água ou o polietilenoglicol (PEG) tornou-se uma área de grande importância em síntese orgânica.

As primeiras sínteses de 1,4-DHPs envolviam a condensação *one-pot* de um aldeído com o acetoacetato de etilo na presença de amônia usando ácido acético ou um álcool como solvente durante um longo período de tempo. No entanto, os rendimentos obtidos eram geralmente muito baixos. A literatura reporta outros métodos usados na síntese de 1,4-DHPs com bons rendimentos, mas que envolvem o uso de reagentes caros e tóxicos, nomeadamente de catalisadores, como por exemplo, o iodeto de trimetilsililo (TMSI), sílica gel/ NaHSO_4 , $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ e I_2 .^[173d, 173e, 179a, 207]

Neste contexto, surgiu a necessidade de se desenvolver protocolos para esta condensação, mais amigos do ambiente. Muitos estudos incidem sobre o uso da água, tendo em conta as vantagens da água como solvente, já bem documentadas na literatura e já discutidas nos subcapítulos anteriores desta dissertação. No entanto, o uso da água como solvente na reação de Hantzsch tem uma utilização prática limitada pela natureza hidrofóbica dos compostos orgânicos empregues na reação e pela sensibilidade de alguns catalisadores à humidade.^[208] Mais recentemente, o PEG surgiu como um solvente verde, sendo uma alternativa ao uso da água como meio de reação. Para além de estar disponível comercialmente e de ser barato, o PEG apresenta outras vantagens como a elevada estabilidade térmica, a imiscibilidade com um grande número de solventes orgânicos, o que facilita a sua recuperação e reciclagem, não é volátil nem halogenado, é facilmente biodegradável e possui baixa toxicidade.^[209] Devido às suas propriedades o uso do PEG

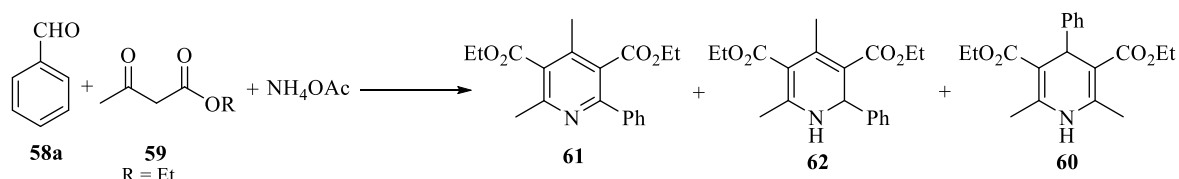
como solvente tem vindo a receber uma atenção e importância crescentes em síntese orgânica.

O polietilenoglicol, PEG: $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{-H}$, está disponível numa variedade de pesos moleculares que vai de 200 a dezenas de milhares. À temperatura ambiente, o polímero solúvel em água e higroscópico é um líquido viscoso incolor quando o seu peso molecular é menor do que 600 e quando apresenta pesos moleculares maiores que 800 apresenta uma aspeto sólido ceroso branco.^[210] A designação numérica do PEG indica, geralmente, o peso molecular médio (por exemplo, PEG-2000). O PEG líquido é miscível com a água em todas as proporções, e o PEG sólido é altamente solúvel em água, por exemplo, o PEG-2000 tem uma solubilidade de cerca de 60% em água a 20°C. PEGs de menor peso molecular podem ser utilizados como solventes, com ou sem adição de água.^[209]

O PEG tem demonstrado ser estável perante condições acídicas, básicas e a altas temperaturas^[211] e, além disso, pode ser recuperado a partir da solução aquosa por extração com um solvente adequado ou por destilação direta de água ou solvente.^[212] Por outro lado, além de ter sido usado como solvente em diversos tipos de reações, tem vindo também a ser utilizado, com sucesso, como catalisador de transferência de fase (CTF) em reações de substituição, de oxidação e redução e de síntese de éteres coroa.^[209, 213]

Tendo em conta todas estas características do PEG e tendo em conta que a sua utilização como solvente em reações efetuadas em AO nunca foi estudada até ao momento, este estudo mereceu a nossa atenção nesta dissertação.

Em estudos descritos na literatura, foram relatados os efeitos da temperatura, do tempo de reação, e de solventes e catalisadores usados na reatividade e seletividade da reação de Hantzsch do benzaldeído (**58**), acetoacetato de etilo (**59**) e acetato de amónio.^[214] De um modo geral, baixas temperaturas e condições de reação sem solvente favorecem a formação da 1,2-DHP (**Esquema 22, 62**). Uma vez formados, estes compostos podem facilmente ser oxidados pelo ar, se permanecerem em agitação durante um longo período de tempo, a 20°C, originando a 2-arilpiridina correspondente (**Esquema 22, 61**). Quando a reação foi realizada sob atmosfera de árgon a 20°C, foram obtidas misturas de 1,2-DHP **62** e 1,4-DHP **60** (**Esquema 22**). No entanto, em ácido acético a refluxo, foi obtida uma elevada percentagem de 1,4-DHP e, em alguns casos, foi também detetada uma pequena quantidade do produto oxidado da 1,4-DHP.^[214] Estes resultados demonstram que esta reação é sensível à temperatura e ao solvente utilizado.



Esquema 22. Diferentes 1,2- e 1,4-DHPs obtidas na reação de Hantzsch dependendo das condições usadas.

Para avaliar a possibilidade de utilização de PEG como solvente no reator de AO, e estudar os efeitos de ambos, tanto do PEG como do AO, na conversão e seletividade, na síntese do 2,6-dimetil-4-(4-metilfenil)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo **60d** (1,4-DHP **60d**), foi realizada a condensação *one pot* do 4-metilbenzaldeído (**58d**), com o acetoacetato de metilo (**59**) e acetato de amônio (**Tabela 26**), usando condições semelhantes às relatadas por Wang e colaboradores.^[215]

Tabela 26. Síntese da 1,4-di-hidropiridina **60d** em AO: condições reacionais e rendimentos.^[a]

Entrada	Solvente	Temperatura (°C) ^[b]	Tempo de reação (min.)	Rendimento de 60d (%) ^[c]
1	PEG-400	24	----	----
2	PEG-400:H ₂ O (3,5:0,5 mL)	89	60	41
3	PEG-200:H ₂ O (3,5:0,5 mL)	91	60	52

[a] Condições reacionais: aldeído (1,0 mmol), acetoacetato de metilo (2,0 mmol), acetato de amônio (2,5 mmol); solvente e temperatura indicados na tabela. [b] Média de valores de temperatura registados após a rampa de aquecimento inicial. [c] Rendimento do produto **60d** isolado.

Na primeira tentativa utilizando exclusivamente PEG-400 como solvente, o aquecimento não foi eficaz devido à baixa condutividade do meio reacional (**Gráfico 4**) não sendo sequer suficiente para a mistura reacional atingir a temperatura requerida (**Tabela 26, entrada 1**).

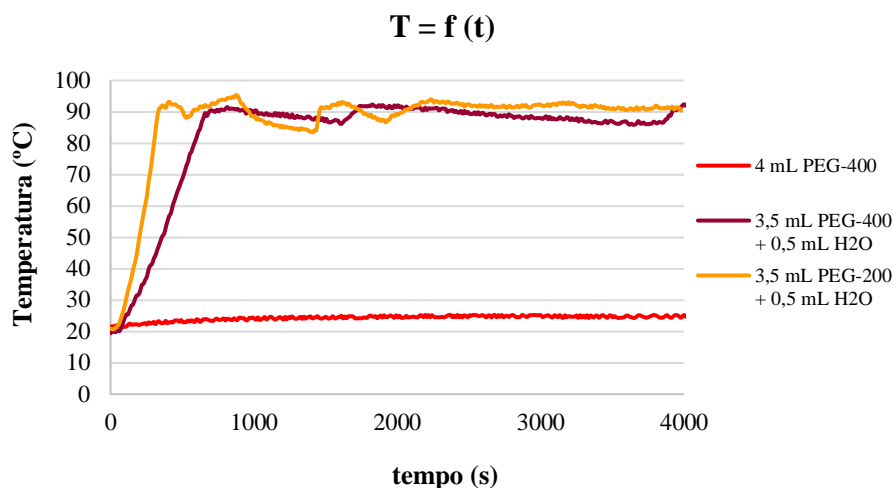


Gráfico 4. Comparação das curvas de aquecimento obtidas na síntese da 1,4-DHP **60d** utilizando diferentes solventes: PEG-400 e misturas de PEG-400:H₂O e PEG-200: H₂O (3,5:0,5 mL).

Para se poder contornar esta limitação, efetuou-se uma segunda experiência em que se adicionou uma pequena quantidade de água ($\approx 12\%$ v/v) ao PEG-400, o que foi suficiente para aumentar a velocidade de aquecimento inicial e para atingir a temperatura desejada (90°C) após 10 minutos, uma vez que permitiu uma melhor dissolução dos sais presentes na mistura de reação conferindo condutividade ao meio (**Gráfico 4**). Nestas condições, a 1,4-DHP **60d** foi obtida com um rendimento de 41%, após 1 h de reação a 89°C (**Tabela 26, entrada 2**). Contudo, o rendimento de **60d** é baixo em comparação com o rendimento descrito por Wang e colaboradores para a reação de Hantzsch envolvendo 4-metilbenzaldeído (**58d**) (1 mmol), acetoacetato de etilo (**59**, $R = \text{Et}$) (2 mmol) e acetato de amônio (2,5 mmol), em PEG-400 a 90°C , que foi de 87 %, embora num longo tempo de reação (5 h)^[215]. Além disso, estes autores estudaram o efeito da adição de solventes adicionais ao PEG-400 e observaram que quando se adiciona água ao PEG-400 (1,0 g de PEG-400: 2 mL de H₂O), o rendimento da reação de Hantzsch diminuiu de 89% para 60%.^[215] Em seguida, tentou-se a reação utilizando uma mistura de PEG-200:H₂O ($\approx 12\%$ v/v). Neste caso, a velocidade de aquecimento aumentou e a temperatura desejada foi alcançada após 5 minutos. Após 1 h de reação a 91°C (valor médio de temperatura), a 1,4-DHP **60d** foi isolada com um rendimento de 52% (**Tabela 26, entrada 3**). No que se refere ao rendimento da reação, este resultado é mais comparável ao rendimento relatado por Wang para a reação de Hantzsch usando uma mistura de PEG-400:H₂O (60%), no entanto, no AO houve um encurtamento do tempo de reação de 5 h para 1 h.

Assim, usando as melhores condições reacionais encontradas nestas experiências (Tabela 26, entrada 3), realizou-se a condensação *one pot* de imidazolilcarboxaldeídos (63a-d) com acetoacetato de metilo (59) e acetato de amônio, utilizando a mistura PEG-200:H₂O (≈12% v/v) como solvente, a 87-94°C sob AO (Gráfico 5) e (Tabela 27, entradas 1-4).

Tabela 27. Síntese das 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas 64a-d sob AO: condições reacionais e rendimentos obtidos.^[a]

Entrada	Aldeído	T _m (°C) ^[b]	Tempo (min.)	Produto	Rendimento de 64 (%)
1		94	15		50 ^[c]
2		87	15		60 ^[c]
3		91	15		57 ^[c]
4		94	15		83 ^[c]

[a] Condições reacionais: aldeído (1,0 mmol), acetoacetato de metilo (4,0 mmol), acetato de amônio (5,0 mmol), PEG-200:H₂O (3,5:0,5 mL) a 87-94°C. [b] Temperatura média registrada após a rampa de aquecimento inicial. [c] Rendimentos de produto isolado.

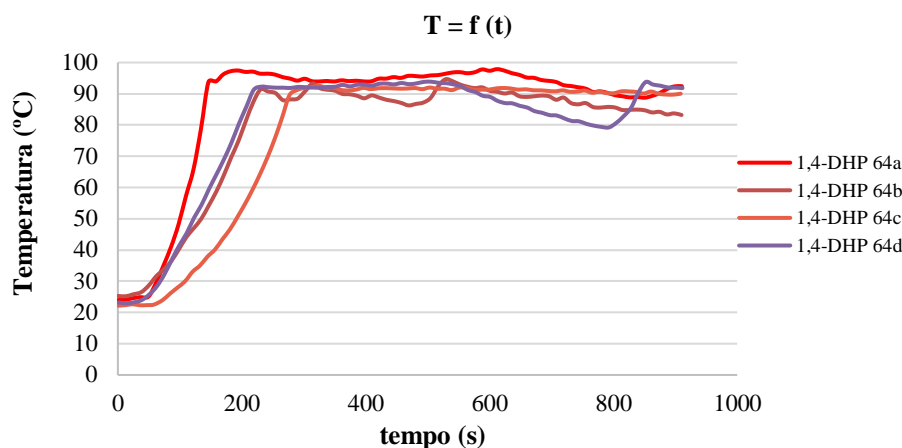


Gráfico 5. Comparação das curvas de aquecimento obtidas na síntese das 1,4-DHP **64a-d** utilizando PEG-200:H₂O (3,5:0,5 mL).

A temperatura de reação desejada foi atingida em 2,5 a 4,5 minutos e após 15 minutos de reação a essa temperatura, obtiveram-se seletivamente as 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas **64a-d** esperadas, com rendimentos de moderados a muito bons, dependendo do padrão de substituição do imidazolilcarboxaldeído **63a-d** de partida. Não foi observado nenhum produto de oxidação nem a formação de 1,2-DHPs.

Todas as 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas **64a-d** foram caracterizadas por RMN de ¹H e de ¹³C. Os resultados destas caracterizações estruturais encontram-se descritas no subcapítulo 4.4.

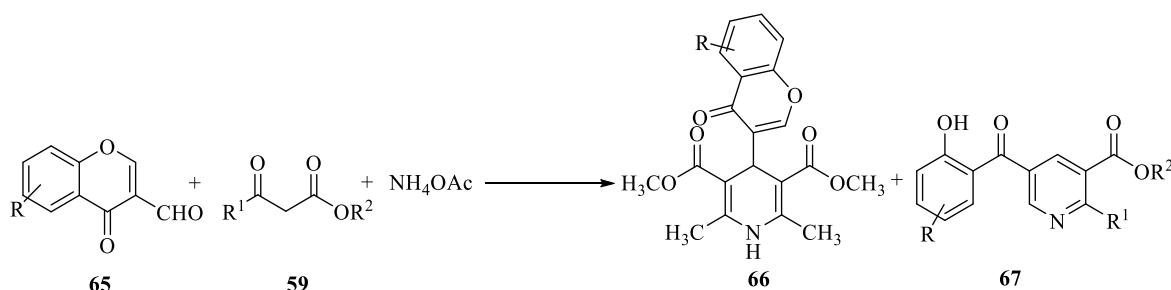
Em resumo, demonstrou-se que as 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas **64a-d** podem ser sintetizadas com sucesso usando o reator de AO via condensação *one-pot* (reação de Hantzsch) de imidazolilcarboxaldeídos **63a-d**, acetoacetato de metilo (**59**) e acetato de amônio. As reações foram realizadas a 87-94°C, usando como solvente uma mistura de PEG-200:água (12% v/v de água), sem recurso a qualquer catalisador, e originaram as 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas **64a-d** esperadas com bons rendimentos, após 15 minutos de tempo de reação. Demonstrou-se que é possível usar o PEG como solvente em AO, mediante a adição de água em pequena percentagem como co-solvente.

Devido à utilidade já descrita deste tipo de 1,4-DHPs **64a-d**, estas condições reacionais simples e de baixos custos representam um novo e atrativo método para a síntese deste tipo de compostos. Tendo em conta estes resultados, este procedimento poderá ter muitas aplicações em síntese orgânica e pode ser alargado à preparação de importantes 1,4-DHPs, por combinação de diferentes aldeídos, compostos dicarboxílicos e uma fonte de amônio.

4.4.2. Síntese de 4-(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina usando PEG como solvente

No sentido de alargar a aplicabilidade da reação de Hantzsch e da metodologia desenvolvida anteriormente, usando PEG, a compostos que são alvo de investigação por parte do nosso grupo, decidiu-se investigar a síntese de 4-(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina pela reação de Hantzsch sob AO.

As 3-formil-4*H*-cromen-4-onas (**65**) têm sido utilizadas para preparar uma variedade de compostos heterocíclicos, uma vez que possuem boa reatividade para com nucleófilos (por exemplo, a hidrazina, a fenil-hidrazina, aminas e aminopirazóis) e que tem sido amplamente investigada.^[216] Além disso, como já foi referido anteriormente, a reação de Hantzsch origina uma variedade de compostos heterocíclicos bioativos através da condensação de um aldeído, um composto de β-carbonílico e uma fonte de amónia.^[194, 217] Assim quando se incorpora uma 3-formil-4*H*-cromen-4-ona (**65**), através da reação de Hantzsch originam-se di-hidropiridinas funcionalizadas na posição 4 com o substituinte (4-oxo-4*H*-cromen-3-ilo), como a 4-(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina (**66**) (**Esquema 23**), compostos com potencial atividade biológica importante.^[218]



Esquema 23. Resultado geral de uma reação de condensação de Hantzsch com 3-formil-4*H*-cromen-4-onas.^[216a]

Numa primeira abordagem experimentaram-se as condições apresentadas na **tabela 28**, usando água como solvente.

Apesar de esta parte do trabalho se encontrar ainda numa fase preliminar, é já possível tirar algumas conclusões a partir destes primeiros resultados.

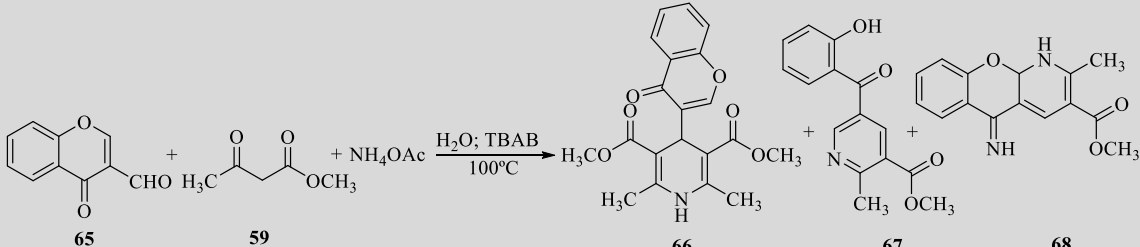
Inicialmente efetuou-se a reação em AC, em água, na presença de TBAB (0,25 equiv), usando o acetoacetato de metilo (**59**) e o acetato de amónio em quantidades equimolares (2,0 equiv) e em excesso relativamente à 3-formil-4*H*-cromen-4-ona (**65**) (1,0 equiv). A evolução

da reação foi controlada por TLC e após 2h de reação foram isolados os produtos formados, tendo-se obtido a 4-(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina (**66**) pretendida com fraco rendimento (6%) e o 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metilnicotinato de metilo (**67**), que era um dos produtos esperados para esta reação, tendo em conta os resultados reportados na literatura, e que foi obtido com 24% de rendimento (**Tabela 28, entrada 1**).

Seguidamente efetuou-se a reação em AO, a 100°C, usando também o acetoacetato de metilo (**59**) e o acetato de amónio em quantidades equimolares (2,0 equiv) e em excesso relativamente à 3-formil-4*H*-cromen-4-ona (**65**) (1,0 equiv), como em AC. Após 30 minutos de aquecimento terminou-se a reação e isolou-se o produto formado. A análise dos espetros de RMN de ¹H e de ¹³C do produto obtido confirmam a formação de um novo composto, o 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5*H*-cromen[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato de metilo (**68**), mas com fraco rendimento (6%) (**Tabela 28, entrada 2**). A formação deste composto não era esperada tendo em conta os resultados descritos na literatura. No ensaio seguinte, decidiu-se aumentar o excesso de acetoacetato de metilo para 4,0 equiv e a mistura reacional foi aquecida a 100°C em AO durante 15 minutos (**Tabela 28, entrada 3**). Nestas condições obtiveram-se três produtos, a 4-(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina (**66**) pretendida, que foi obtida com fraco rendimento (7%), o 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metilnicotinato de metilo (**67**), obtido com 31% de rendimento, e o 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5*H*-cromen[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato de metilo (**68**) que nestas condições foi obtido com 40% de rendimento (**Tabela 28, entrada 3**). Numa tentativa de melhorar os rendimentos obtidos, fez-se um terceiro ensaio usando um excesso ainda maior de acetoacetato de metilo (6.0 equiv). Após 5 minutos de reação, isolaram-se os produtos formados, a 4-(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina (**66**) (9%), o 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metilnicotinato de metilo (**67**) (28%), e o 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5*H*-cromen[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato de metilo (**68**) (48%), tendo-se verificado uma melhoria do rendimento global da reação, para um menor período de tempo de reação (**Tabela 28, entrada 4**). É interessante verificar que a formação do produto **68** ocorreu apenas quando a reação foi efetuada em AO, o que nos leva a especular sobre a possível existência de efeitos específicos deste tipo de aquecimento na dinâmica das partículas em solução e isso poderá eventualmente levar à formação de produtos diferentes daqueles que se formam, por exemplo, em AC. Contudo estes são ainda resultados preliminares que carecem de um estudo mais aprofundado.

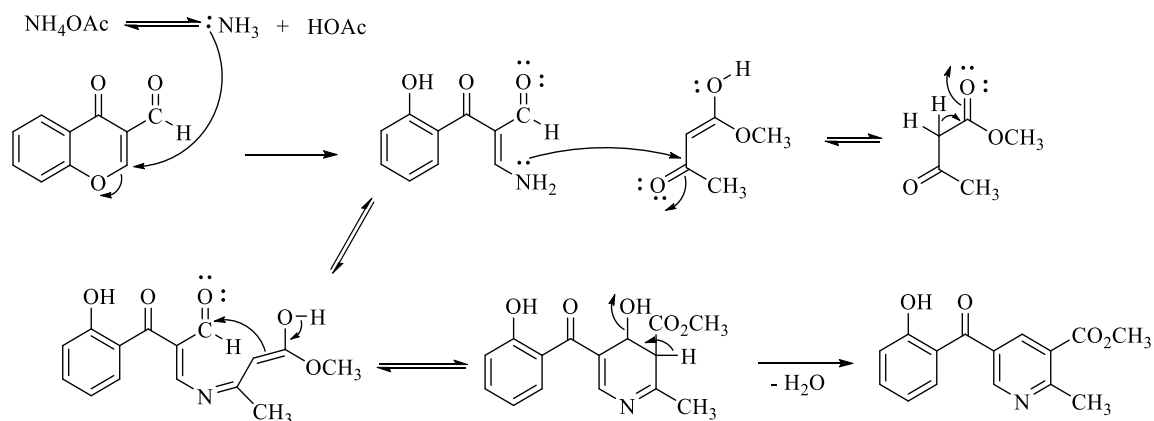
Em todos os ensaios (**Tabela 28, entradas 2-4**) verifica-se a formação (comprovada por RMN, ver subcapítulos 4.4.3.; 4.4.4. e 4.4.5.) de dois compostos diferentes da 1,4-DHP esperada **66**, que foi sempre obtida como produto minoritário e com um baixo rendimento.

Tabela 28. Reação de Hantzsch da 3-formil-4*H*-cromen-4-ona (**65**) com acetoacetato de metilo (**59**) e acetato de amônio em água, em AC e AO: condições reacionais e rendimentos.^[a]

							
Entrada	Método de aquecimento	59 (equiv)	NH ₄ OAc (equiv)	Tempo (min.)	Rendimento de 66 (%)	Rendimento de 67 (%)	Rendimento de 68 (%)
1	AC	2	2	120	6 ^[b]	24 ^[b]	----- ^[c]
2	AO	2	2	30	-----	-----	6 ^[e]
3	AO	4	2	15	7 ^[d]	31 ^[d]	40 ^[e]
4	AO	6	2	5	9 ^[d]	28 ^[d]	48 ^[e]

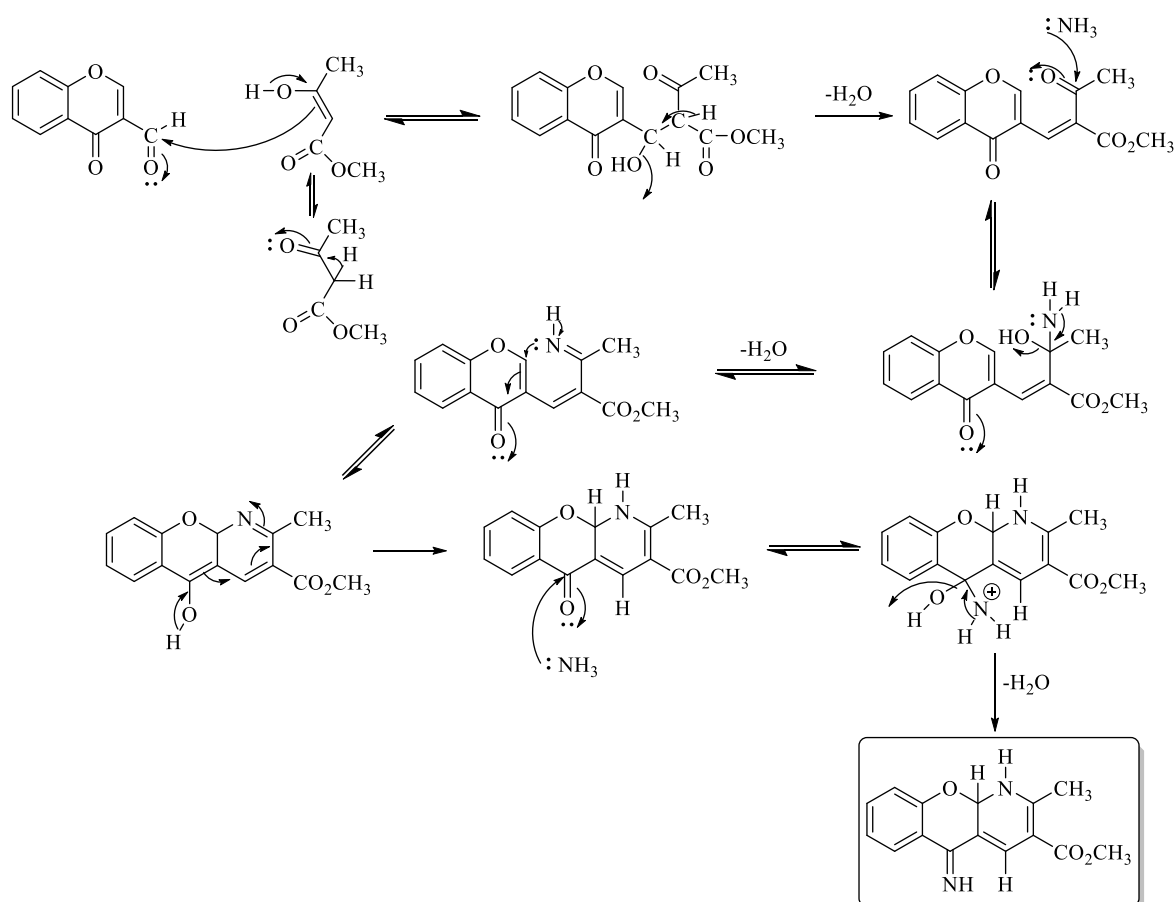
[a] Condições reacionais: 3-formil-4*H*-cromen-4-ona (**65**) (1,0 mmol), acetoacetato de metilo (**59**) (2,0-6,0 mmol), acetato de amônio (2,0 mmol); TBAB (0,25 equiv.), H₂O, 100°C. [b] Composto isolado após purificação por cromatografia em camada fina. [c] Não foi isolado nenhum composto correspondente a esta estrutura neste ensaio. [d] Resultado obtido após purificação por cromatografia em camada fina das águas-mãe. [e] Sólido filtrado diretamente após término da reação.

A formação do 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metilnicotinato de metilo (**67**) era esperada e está descrita na literatura.^[216a] A tendência para a abertura do anel da cromona é conhecida na literatura^[219] e também foi observada em 3-formil-4*H*-cromen-4-onas quando são usadas aminas como nucleófilos.^[220] O amoníaco e aminas primárias podem dar origem a aminoenonas por ataque nucleofílico na posição C-2 da cromona. O mecanismo proposto para a formação deste composto está apresentado no **esquema 24**.



Esquema 24. Mecanismo proposto para a formação 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metilnicotinato de metilo (67).

O 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5*H*-cromen[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato de metilo (68) foi obtido como composto maioritário e obteve-se por simples filtração do meio reacional após arrefecimento. Foi identificado em todos os ensaios realizados no reator de AO e o mecanismo proposto para a sua formação está apresentado no **esquema 25**.



Esquema 25. Mecanismo proposto para a formação do composto 68.

Realizou-se ainda esta reação em AO, usando PEG-200 e água como co-solvente, mas foi efetuado apenas um ensaio. Os resultados obtidos encontram-se na **tabela 29**, onde é feita a comparação com os resultados obtidos em AO, usando como solvente água com adição de TBAB (0,25 equiv).

Tabela 29. Comparação dos resultados obtidos na reação de Hantzsch em AO usando em diferentes solventes: PEG-200: H₂O (3,5:0,5 mL) e água.

Entrada	Solvente	59 (equiv)	NH ₄ OAc (equiv)	Tempo (min.)	Rendimento de 66 (%)	Rendimento de 67 (%)	Rendimento de 68 (%)
1 ^[a]	PEG-200:H ₂ O (3,5:0,5 mL)	4	5	45	-----	vestígios ^[b]	46 ^[c]
2 ^[d]	H ₂ O	4	2	15	7 ^[b]	31 ^[b]	40 ^[c]
3 ^[d]	H ₂ O	6	2	5	9 ^[b]	28 ^[b]	48 ^[c]
[a] Reação efetuada usando PEG-200: H ₂ O (3,5:0,5 mL) como solvente a 90°C. [b] Resultado obtido após purificação por cromatografia em camada fina da água-mãe. [c] Sólido filtrado diretamente após término da reação. [d] Reação efetuada usando H ₂ O (4 mL) como solvente a 100°C.							

A análise dos resultados obtidos permite-nos verificar que o 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5H-cromen[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (**68**) é o produto que se forma maioritariamente nesta reação, em AO, independentemente do solvente usado (**Tabela 29, entradas 1-3**). Numa mistura PEG-200:H₂O, usando 4 equiv de acetoacetato de metilo e 5 equiv de acetato de amónio, o 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5H-cromen[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (**68**) foi isolado com 46% de rendimento após 45 minutos de reação, tendo-se isolado o 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metilnicotinato de metilo (**67**) em quantidade vestigial e não se observou a formação da 4-(4-oxo-4H-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina (**66**) (**Tabela 29, entrada 1**). Em água, usando a mesma quantidade de acetoacetato de metilo (4 equiv) e 2 equiv de acetato de amónio, obteve-se o produto **68** com um rendimento ligeiramente inferior (40%), contudo o tempo de reação foi mais curto (15 minutos) e isolaram-se ainda os produtos **66** e **67** com 7 e 31 % de rendimento, respetivamente (**Tabela**

29, entrada 2). Aumentando a quantidade de acetoacetato de metilo para 6 equiv, em água, o produto **68** foi obtido em 48% de rendimento, após 5 minutos de reação e foram ainda isolados os produtos **66** e **67** com 9 e 28 % de rendimento, respectivamente (**Tabela 29, entrada 3**). Concluiu-se que o 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5*H*-cromen[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato de metilo (**68**) foi obtido com rendimentos semelhantes em PEG-200: H₂O e em água. O rendimento global da reação é maior em água, contudo, a regioseletividade parece ser melhor na mistura PEG-200:H₂O. No entanto, para que se possa confirmar esta tendência é necessário efetuar a reação em PEG-200:H₂O e em água, nas mesmas condições, isto é, usando as mesmas quantidades molares de acetoacetato de metilo e de acetato de amônio e o mesmo tempo de reação.

4.5. Nomenclatura e caracterização estrutural das 1,4-di-hidropiridinas sintetizadas

4.5.1. Nomenclatura das 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas sintetizadas

Nas 1,4-DHPs sintetizadas, o núcleo piridina é considerado o grupo principal para a atribuição do nome de acordo com a IUPAC.^[221] A numeração utilizada é a representada nas estruturas **64a-d** (figura 48), atribuindo-se o número 1 ao átomo de nitrogénio. A numeração do substituinte na posição 4, no caso dos imidazóis, faz-se recorrendo aos números sucedidos por linha, sendo o número 1' atribuído ao átomo de nitrogénio ligado que contém o substituinte (-H ou -CH₃). Sempre que o hidrogénio ligado ao átomo de nitrogénio, no imidazol, for substituído por um outro grupo, ao atribuir-se um nome à estrutura, a referência a esta substituição é precedida do número 1 (neste caso 1').

4.5.2. Caracterização estrutural das 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas sintetizadas

Neste subcapítulo irão ser apresentados e discutidos os aspetos mais relevantes observados nos espetros de RMN de ¹H e de ¹³C das 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas sintetizadas **64a-d** (Figura 48). Como estes compostos são pouco solúveis em clorofórmio deuterado, registaram-se os espetros de RMN usando dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) como solvente.

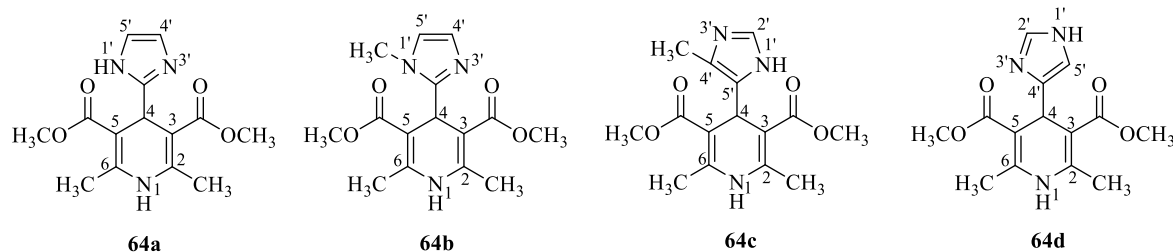
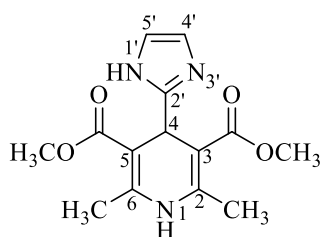


Figura 48. Estrutura das 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas **64a-d** sintetizadas neste trabalho.

Os aspetos mais relevantes dos espetros de RMN de ¹H e de ¹³C das 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas **64a-d** vão ser discutidos seguidamente apresentando como exemplo os

espectros do 4-(1*H*-imidazol-2-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo **64a** (Figuras 49-53).



As principais características nos espectros de RMN de ^1H (figura 49) que confirmam a formação das 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas s **64a-d** são:

➤ a presença de um singuleto a δ 2,20-2,22 ppm devido à ressonância dos prótons dos grupos metilo das posições 2 e 6, que no caso do composto **64a** se encontra a 2,22 ppm;

- a presença de um singuleto a δ 3,52-3,58 ppm devido à ressonância dos prótons dos grupos metilo dos ésteres (no caso do composto **64a** encontra-se a 3,57 ppm);
- a presença de um singuleto a δ 4,85-4,97 ppm (4,97 ppm no caso do composto **64a**), que corresponde à ressonância do próton H-4 do anel da 1,4-di-hidropiridina;
- a presença de um singuleto a δ 8,87-8,96 ppm devido à ressonância do próton N-H do anel 1,4-di-hidropiridina. No composto **64a** este singuleto aparece a δ 8,95 ppm, surgindo ainda no espectro deste composto um outro singuleto a δ 11,2 ppm, devido à ressonância do próton N-H do anel imidazol.

No caso dos compostos **64b** e **64d** é também observada a presença de um singuleto adicional devido à ressonância dos prótons N-CH₃ a δ 3,70 ppm e 4'-CH₃ a δ 2,08 ppm.

As diferenças nos espectros de RMN de ^1H deste tipo de compostos devem-se essencialmente à parte correspondente ao anel do imidazol e aparecem na região aromática onde se verifica:

- a presença de dois singuletos largos correspondentes à ressonância dos prótons H-4' e H-5' do núcleo de imidazol a δ 6,63 ppm e δ 6,81 ppm, respetivamente para o composto **64a**. O H-4' aparece a δ 6,60-6,63 ppm, nos compostos **64a, b** enquanto o H-5' surge a δ 6,47-6,84 ppm, nos restantes compostos **64a, b, d**.

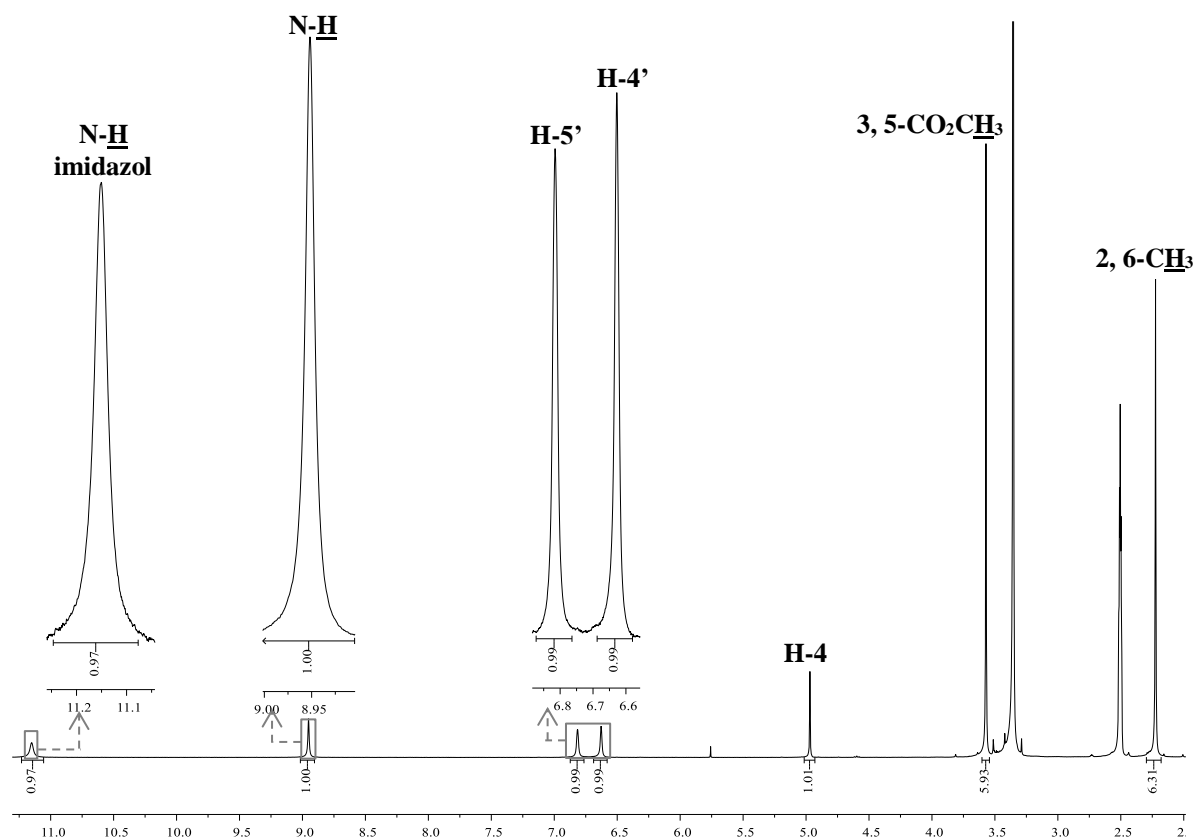


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H do 4-(1*H*-imidazol-2-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**64a**) (300,13 MHz, DMSO- d_6).

As principais características dos espectros de RMN de ^{13}C das 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas (na **figura 50** apresenta-se como exemplo o espectro do 4-(1*H*-imidazol-2-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**64a**)) são a presença de:

- sinais devidos à ressonância dos grupos metilo [2, 6-(CH_3)₂] a δ 18,0-18,6 ppm
- sinais devidos à ressonância dos grupos metoxilo [3, 5-(CO_2CH_3)₂] a δ 50,5-51,2 ppm);
- sinal devido à ressonância de C-4 a δ 30,3-31,4 ppm. No composto **64a** este sinal aparece a δ 33,2 ppm;
- e sinais devidos à ressonância de N- CH_3 a δ 32,2 ppm e 4'- CH_3 a δ 10,5 ppm, nos compostos **64d** e **64c**, respetivamente.

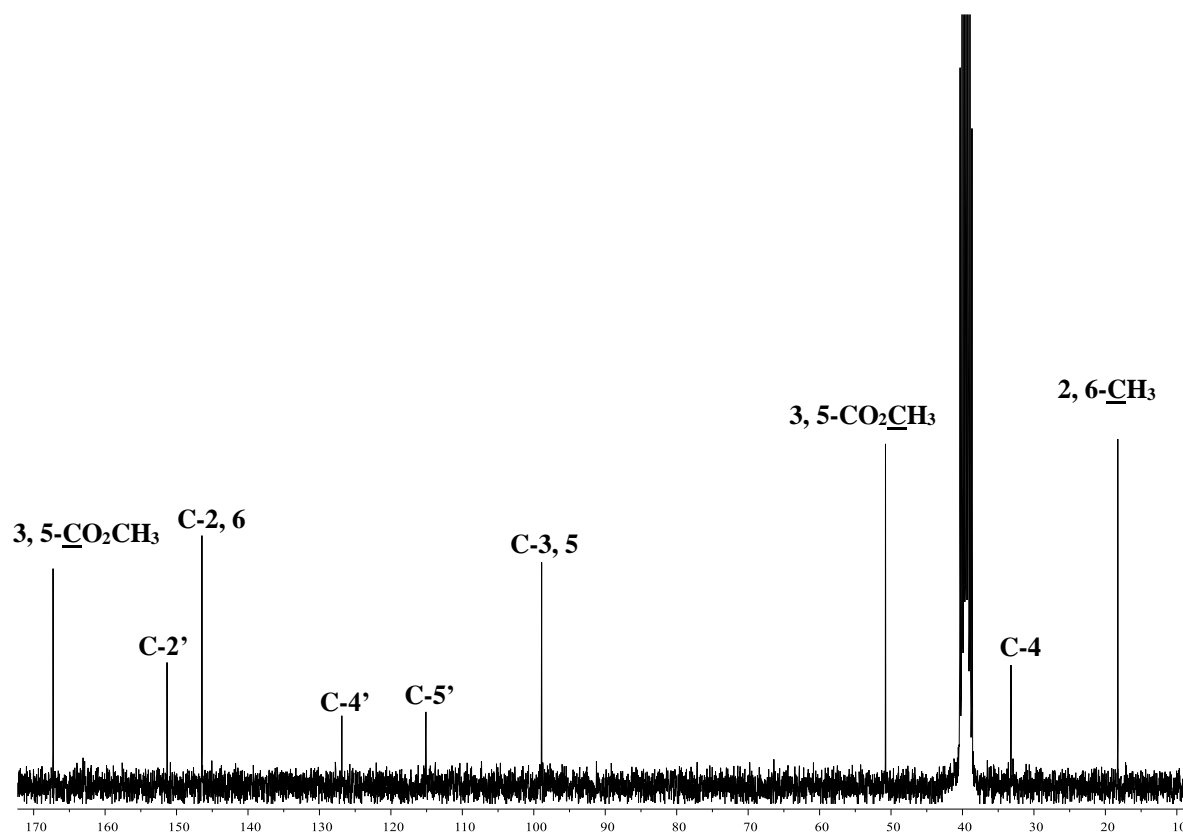


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-(1*H*-imidazol-2-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**64a**) (75,47 MHz, DMSO- d_6).

A identificação das ressonâncias dos carbonos foi efetuada através da análise dos espectros bidimensionais de HSQC e HMBC($^{2/3}J_{1\text{H}/^{13}\text{C}}$) (**Figuras 51 e 53**) e das conectividades encontradas (**Figura 52**), destacando-se os seguintes sinais devidos às ressonâncias dos carbonos:

- C-3,5 que se encontra a δ 100,4 ppm no composto **64a**, e surge nos restantes compostos **64b-d** a δ 99,5-100,4 ppm;
- C-2,6 a δ 146,4 ppm no composto **64a** e nos restantes **64b-d** surge a δ 145,5-146,5 ppm;
- CO_2CH_3 , que surge a δ 167,3 ppm no composto **64a** e nos outros compostos **64b-d** encontra-se a δ 167,3-167,9 ppm, que são desvios químicos típicos de carbonos carbonílicos de ésteres.

Estes carbonos foram atribuídos com base nas conectividades observadas nos espectros de HMBC (na **figura 53** apresenta-se como exemplo o espectro de HMBC do derivado **64a**).

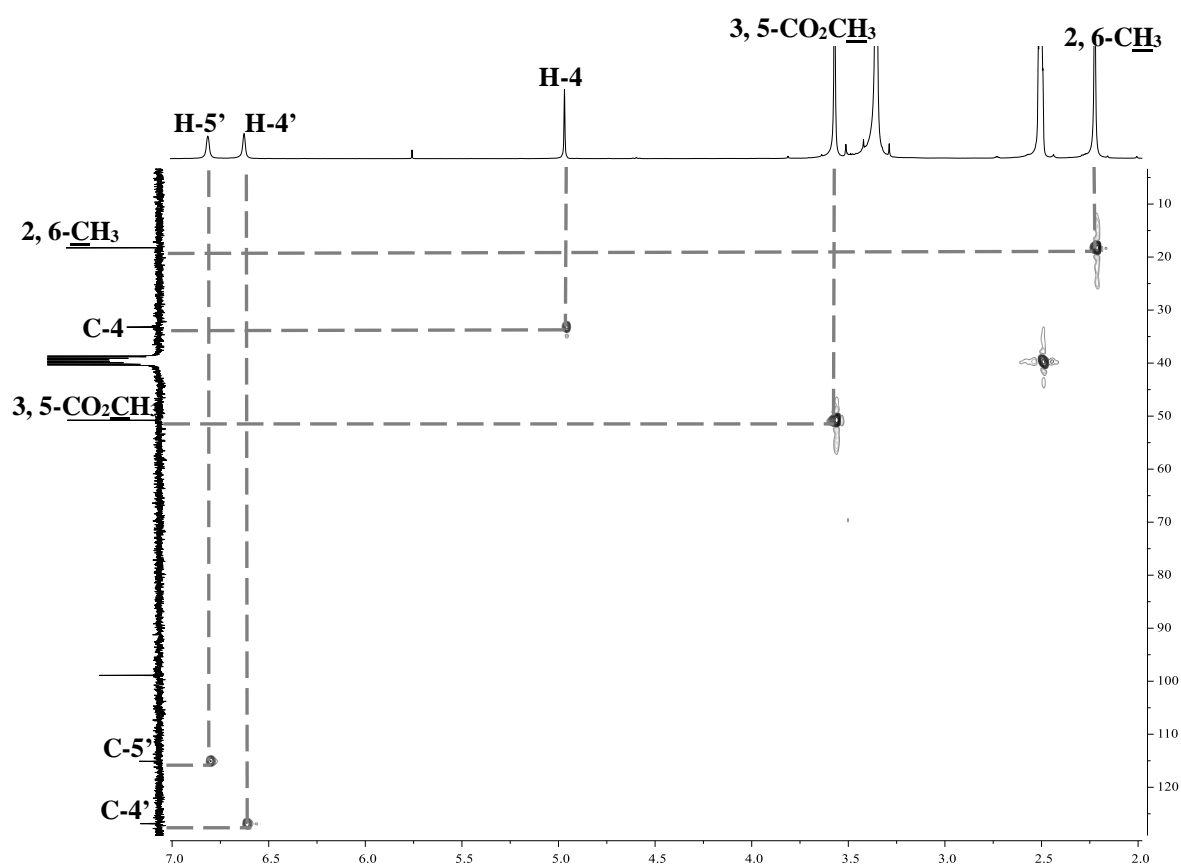


Figura 51. Espectro de HSQC do 4-(1*H*-imidazol-2-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**64a**).

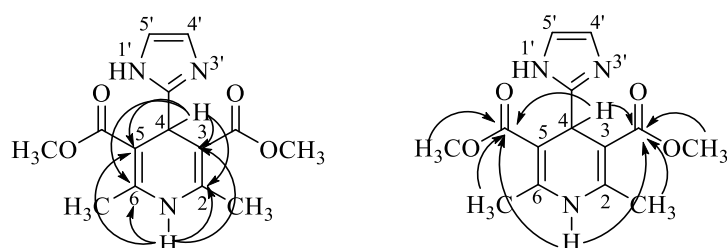


Figura 52. Principais correlações observadas no espectro de HMBC dos compostos sintetizados **64a-d**. (Para exemplo escolheu-se o composto **64a**).

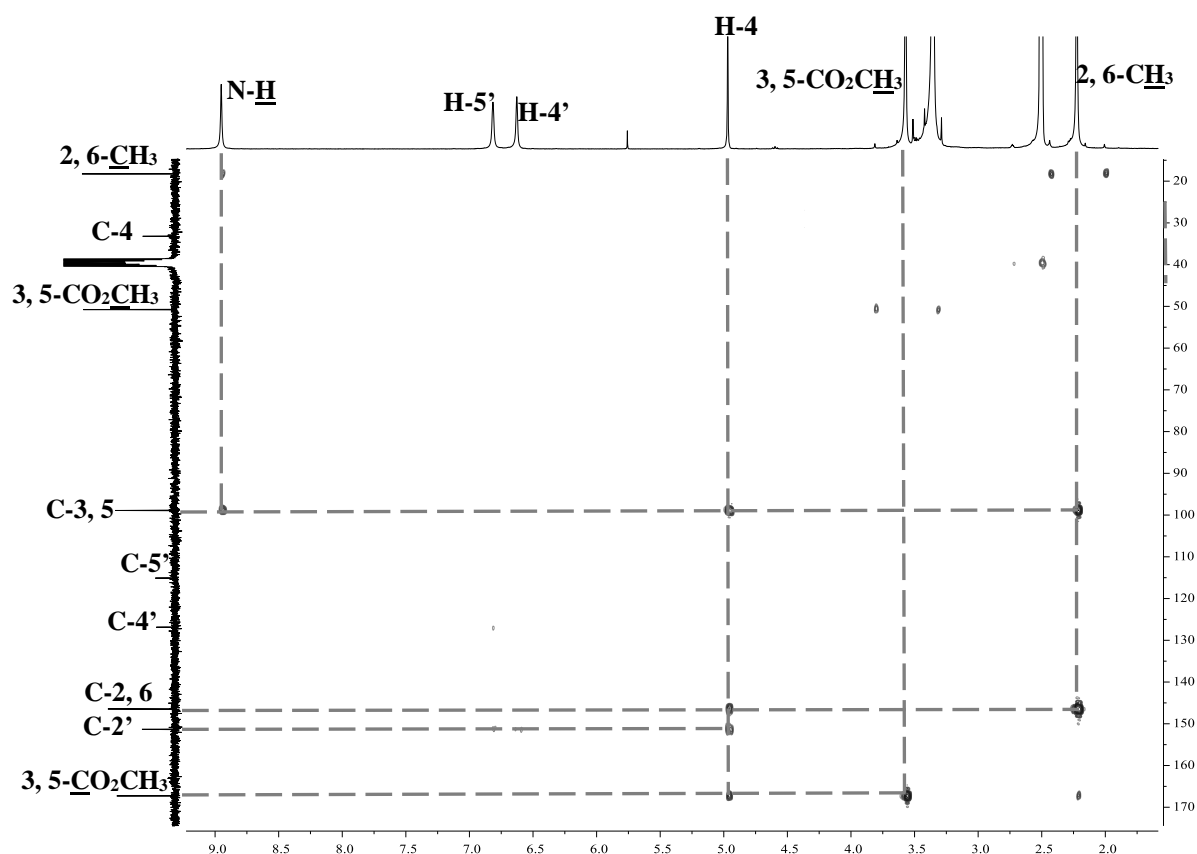


Figura 53. Espectro de HMBC do 4-(1*H*-imidazol-2-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**64a**).

Em solução os imidazóis **63a,c,d** podem apresentar-se como uma mistura de tautômeros, complicando a análise dos espectros destes compostos. Quando o imidazol é substituído assimetricamente, como no caso do composto **63c**, tautomerismo significa que o 4-metilimidazol está em equilíbrio com o 5-metilimidazol e dependendo do substituinte um dos tautômeros pode predominar. Este tipo de tautomerismo não pode ocorrer no imidazol *N*-substituído (**63b**) uma vez que esta propriedade é dependente da presença de um grupo N-H.

Tabela 30. Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-dihidropiridinas **64a-d**.

Composto Sinal	64a	64b	64c	64d
N-H	s, 8,95	s, 8,93	s, 8,96	s, 8,87
2, 6-CH ₃	s, 2,22	s, 2,22	s largo, 2,20	s, 2,26
3, 5-CO ₂ CH ₃	s, 3,57	s, 3,55	s, 3,52	s, 3,58
H-4	s, 4,97	s, 4,88	s, 4,85	s, 4,91
N ^{1'} -H	s, 11,15	-----	-----	-----
N ^{1'} -CH ₃	-----	s, 3,70	-----	-----
H-2'	-----	-----	s, 7,26	d, 7,37 J 1,1
H-4'	s largo, 6,63	d, 6,60 J 1,1	-----	-----
4'-CH ₃	-----	-----	s largo, 2,08	-----
H-5'	s largo, 6,81	d, 6,84 J 1,1	-----	s, 6,47

Tabela 31. Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C das 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-dihidropiridinas **64a-d**.

Composto Sinal	64a	64b	64c	64d
2, 6-CH ₃	18,3	18,4	18,0 18,1	18,6
C-2	146,4	146,2	145,5	146,5
3, 5-CO ₂ CH ₃	50,8	50,8	50,5 50,6	51,2
3, 5-CO ₂ CH ₃	167,3	167,3	167,5	167,9
C-3	98,9	99,5	99,9	100,4
C-4	33,2	30,9	30,3	31,4
C-5	98,9	99,5	99,9	100,4
C-6	146,4	146,2	145,5	146,5
N ^{1'} -CH ₃	-----	32,2	-----	-----
C-2'	151,3	152,5	132,3	134,7
C-4'	126,9	126,2	124,0	116,8
4'-CH ₃	-----	-----	10,5	-----
C-5'	115,1	120,0	136,0	117,9

4.5.3. Nomenclatura e caracterização estrutural do 2,6-dimetil-4-(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo

No 2,6-dimetil-4-(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**66**), o núcleo piridina é considerado o núcleo principal para a atribuição do nome de acordo com a IUPAC^[221], tal como anteriormente no caso das 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas. A numeração utilizada é a representada na estrutura da **figura 54** e atribuiu-se o número 1 ao nitrogénio, do núcleo da 1,4-di-hidropiridina. A numeração do substituinte na posição 4, no caso das 4*H*-cromen-4-onas (cromonas), faz-se recorrendo aos números sucedidos por linha, sendo o número 1' atribuído ao oxigénio da cromona.

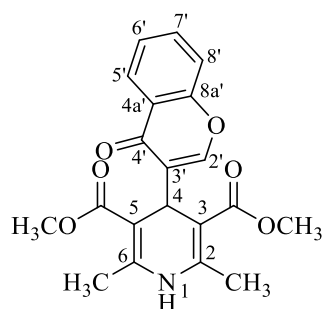
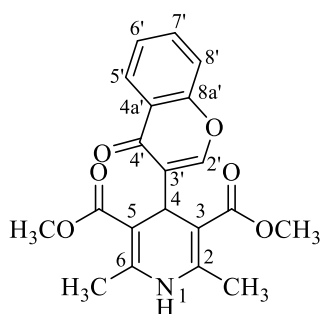


Figura 54. Estrutura e numeração do 2,6-dimetil-4-(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**66**).

Os aspetos mais relevantes dos espetros de RMN de ^1H e de ^{13}C do 2,6-dimetil-4-(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**66**) (**Figuras 55-59**) vão ser discutidos seguidamente.



As principais características nos espetros de RMN de ^1H (**Figura 55**) que confirmam a formação do 2,6-dimetil-4-(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**66**) são:

- a presença de um singuleto a δ 2,20 ppm devido à ressonância dos prótons dos grupos metilo ligados nas posições 2 e 6;
- a presença de um singuleto a δ 3,57 ppm devido à ressonância dos prótons dos grupos metilo dos grupos éster;

- a presença de um singuleto a δ 4,84 ppm, que corresponde à ressonância do próton H-4 do anel da 1,4-di-hidropiridina;
- e a presença de um singuleto a δ 8,97 ppm devido à ressonância do próton N-H do anel 1,4-di-hidropiridina.

Outros sinais característicos devidos à presença do núcleo cromona no composto **66** (Figuras 55 e 56) são:

- a presença de um singuleto a δ 7,95 ppm devido à ressonância do próton H-2';
- a presença de um duplo duplete a δ 8,01 ppm devido à ressonância do próton H-5' que acopla a 3 ligações com o próton H-6' (3J 7,4 Hz) e a longa distância com o próton H-7' (4J 1,5 Hz). Este próton encontra-se muito desprotegido devido aos efeitos anisotrópico e mesomérico desprotetores do grupo carbonilo em C-4';
- a presença de um duplo tripleto a δ 7,44 ppm devido à ressonância do próton H-6' que acopla a 3 ligações com o próton H-5' (3J 7,4 Hz) e H-7' (3J 7,4 Hz) e a longa distância com o próton H-8' (4J 0,9 Hz);
- a presença de um duplo duplete de dupletos a δ 7,75 ppm devido à ressonância do próton H-7' que acopla a 3 ligações com o próton H-8' (3J 8,3 Hz) e H-6' (3J 7,4 Hz) e a longa distância com o próton H-5' (4J 1,5 Hz);
- e a presença de um duplo duplete δ 8,19 ppm devido à ressonância do próton H-8' que acopla a 3 ligações com o próton H-7' (3J 8,3 Hz) e longa distância com H-6' (4J 0,9 Hz).

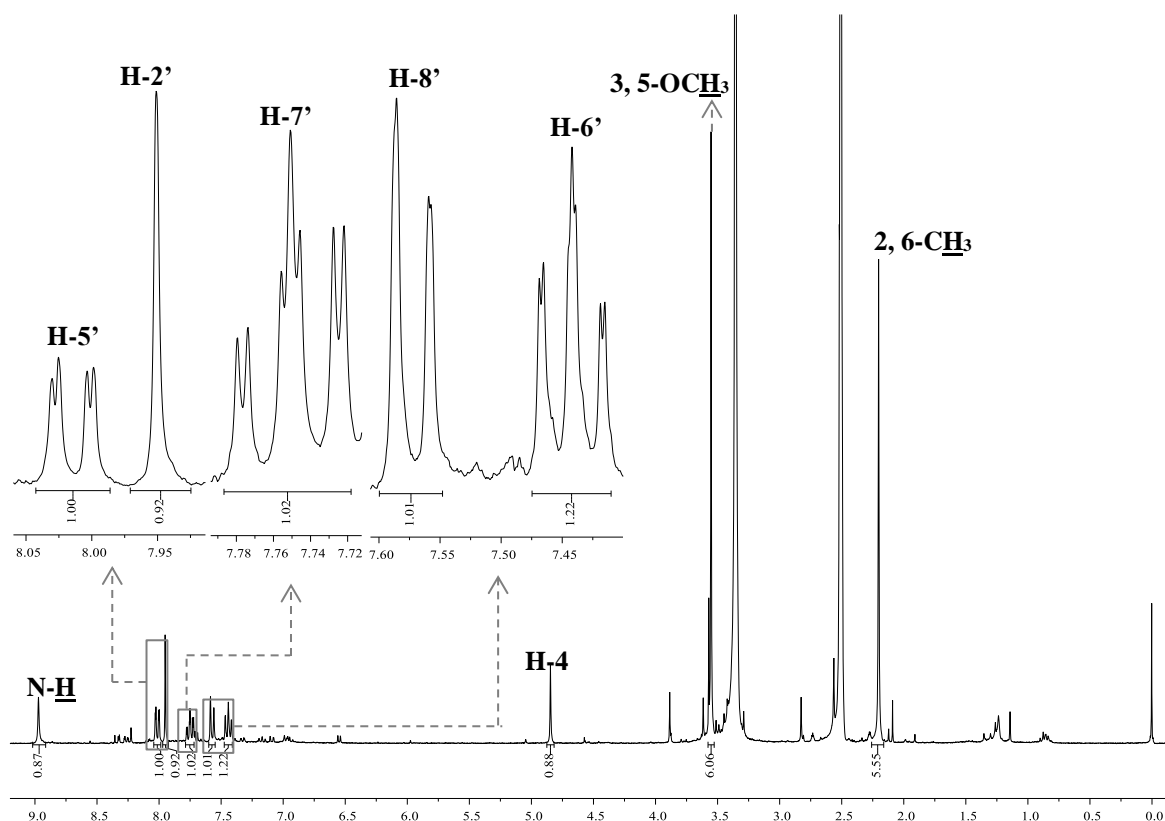


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H do 2,6-dimetil-4-(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**66**) (300,13 MHz, DMSO-d_6).

As principais características dos espectros de RMN de ^{13}C da dimetil 2,6-dimetil-4-(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato (**66**) (**Figura 56**) são a presença de:

- sinais devidos à ressonância dos carbonos dos grupos metilo [$2, 6-(\text{CH}_3)_2$] a δ 18,1 ppm;
- sinais devidos à ressonância dos carbonos dos grupos metoxilo [$3, 5-(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$] a δ 50,5 ppm;

Outros sinais característicos no espectro de RMN de ^{13}C do composto **66** (**Figura 56**) são devidos à ressonância dos carbonos do núcleo cromona, nomeadamente:

- a presença de um sinal a δ 154,2 ppm devido à ressonância do carbono C-2'. Este carbono é fortemente desprotegido pelo efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo da cromona e por estar diretamente ligado a um átomo muito eletronegativo, o oxigénio;
- a presença de um sinal a δ 125,1 ppm devido à ressonância do carbono C-5';

- a presença de sinal a δ 124,9 ppm devido à ressonância do carbono C-6';
- a presença de um sinal a δ 133,6 ppm devido à ressonância do carbono C-7';
- e a presença de um sinal a δ 118,1 ppm devido à ressonância do carbono C-8'.

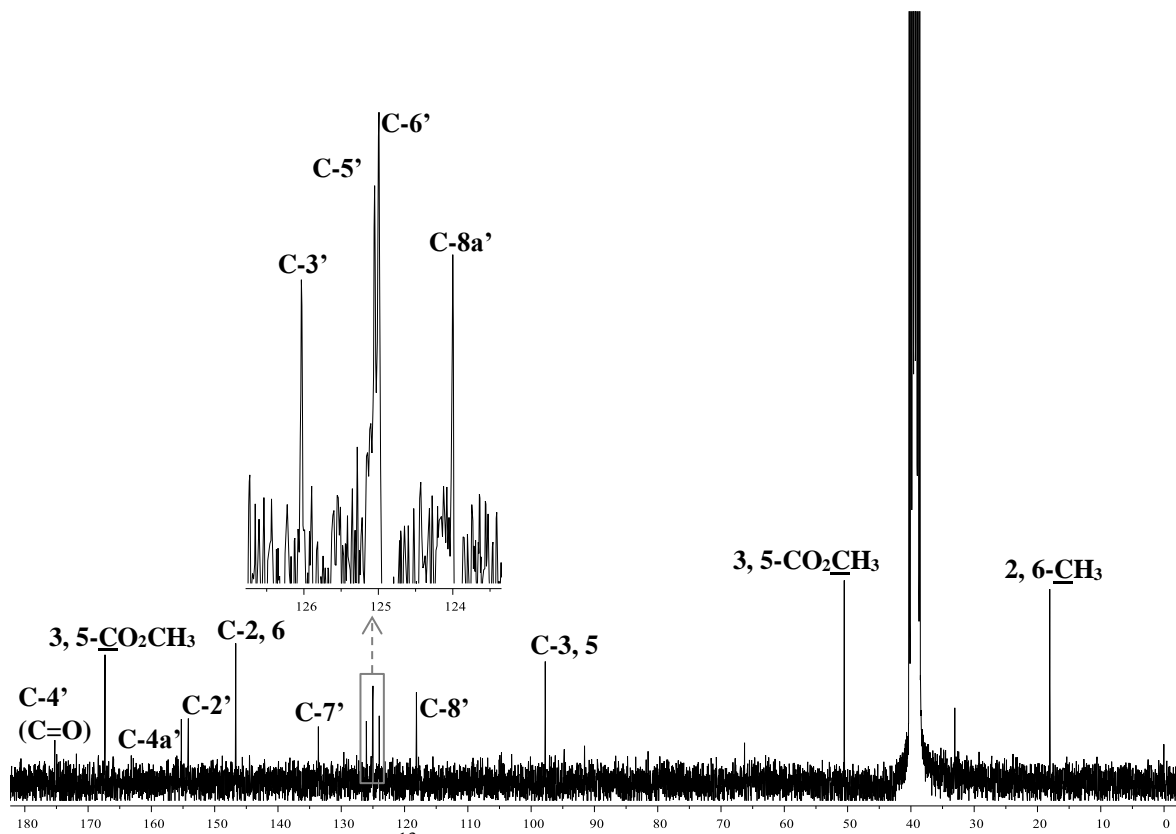


Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C do 2,6-dimetil-4-(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**66**) (75,47 MHz, DMSO- d_6).

A identificação das ressonâncias dos carbonos protonados foi efetuada através da análise dos espectros bidimensionais de HSQC ($^1J_{\text{H}}/^{13}\text{C}$) (**Figura 57**) enquanto os carbonos não protonados foram identificados através das correlações observadas no espectro de HMBC ($^{2/3}J_{\text{H}}/^{13}\text{C}$) (**Figuras 58 e 59**) e destacam-se os seguintes sinais devidos às ressonâncias dos carbonos não protonados:

- C-3,5 que se encontram a δ 97,8 ppm e C-2,6 que se encontram a δ 146,7 ppm, mais desprotegidos uma vez que estão diretamente ligados ao átomo de nitrogênio;
- 3,5- CO_2CH_3 que se encontram a δ 167,3 ppm, frequências típicas de grupos éster e por isso facilmente distinguíveis do carbono carbonílico da cromona;
- C-3' que aparece a δ 126,0 ppm;

- C-4' (C=O) que aparece a δ 175,3 ppm e, portanto, a frequências típicas de carbonos carbonílicos de núcleos cromona;
- C-8a', próximo de C-2', uma vez que também está diretamente ligado ao átomo de oxigênio;
- C-4a' que aparece a δ 118,1 ppm.

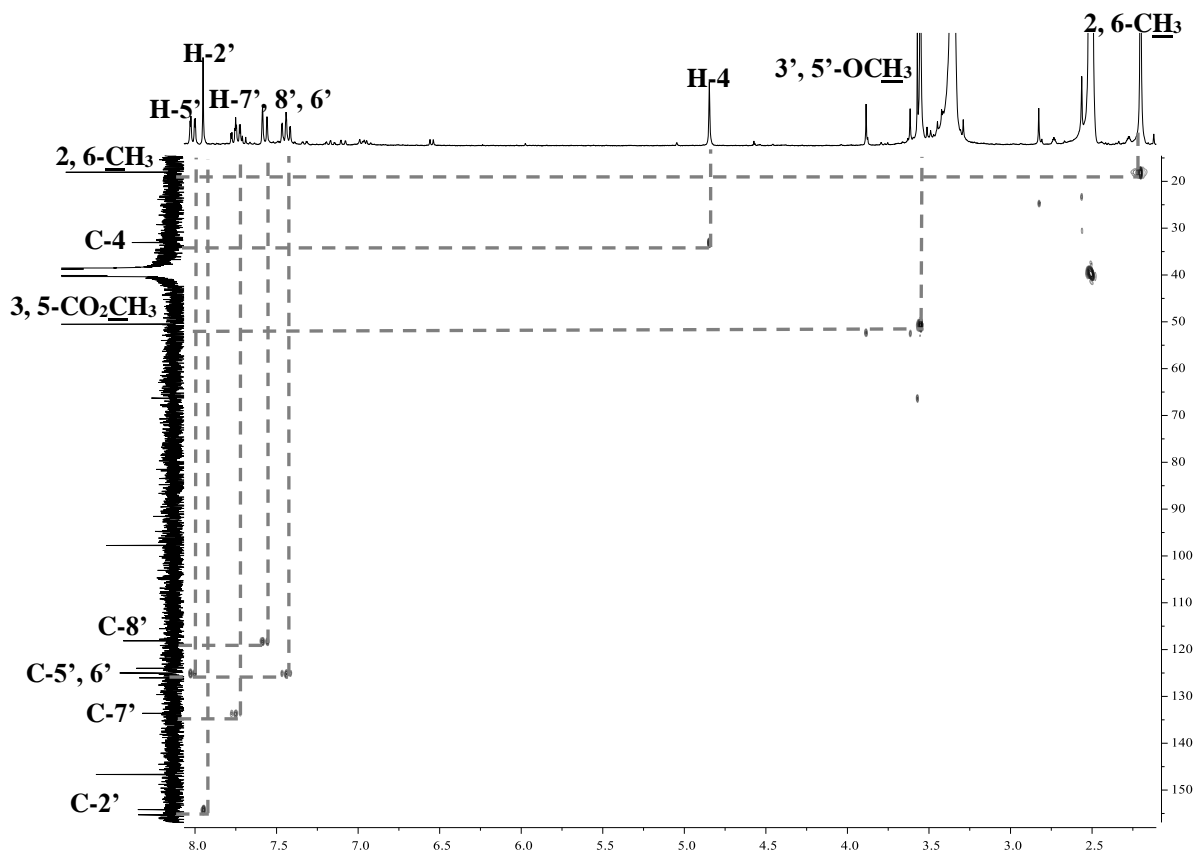


Figura 57. Espectro de HSQC do 2,6-dimetil-4-(4-oxo-4H-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**66**).

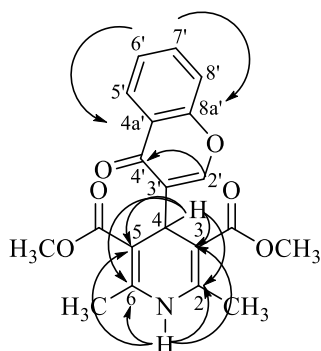


Figura 58. Principais correlações observadas no espectro de HMBC do 2,6-dimetil-4-(4-oxo-4H-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**66**).

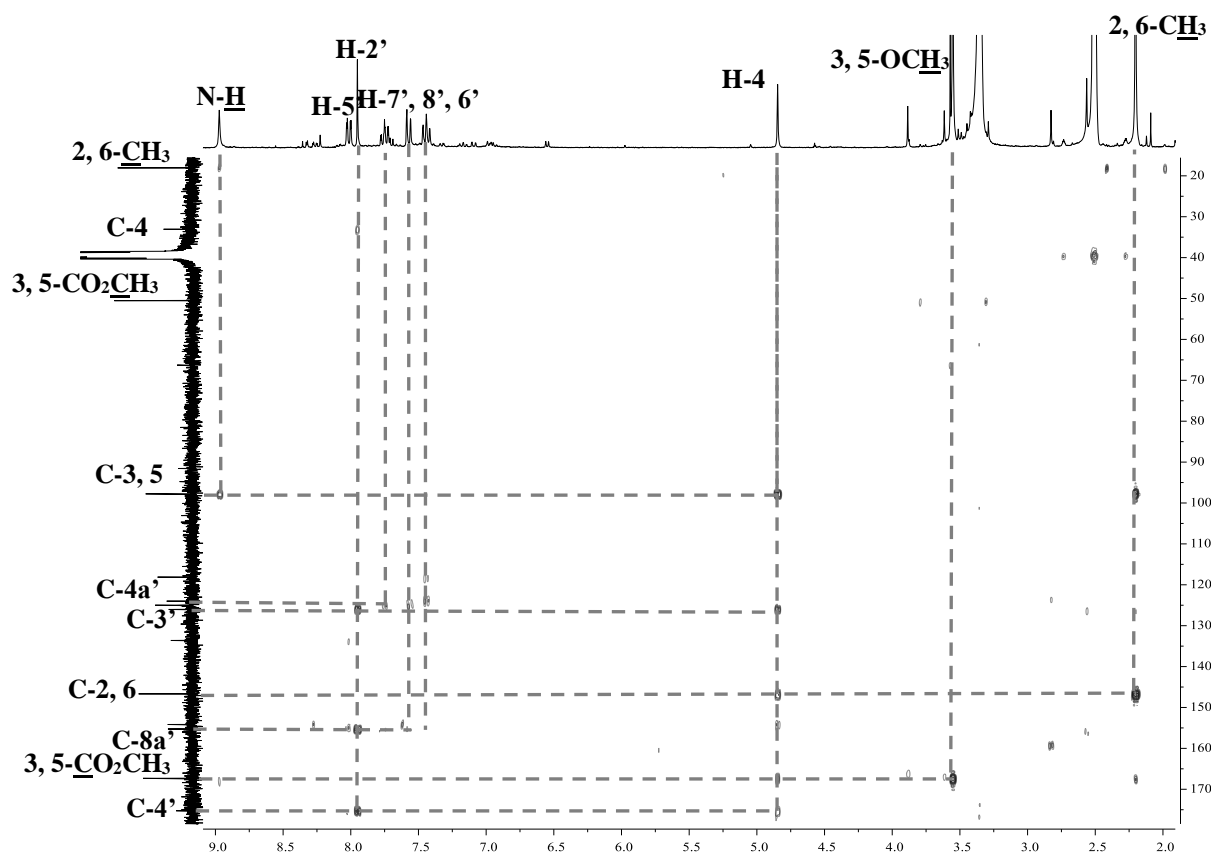


Figura 59. Espectro de HMBC do 2,6-dimetil-4-(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**66**).

4.5.4. Nomenclatura e caracterização estrutural do 5-(2-hidroxibenzoíl)-2-metilnicotinato de metilo

O núcleo nicotinato é considerado o grupo principal para a atribuição do nome do composto **67**, o 5-(2-hidroxibenzoíl)-2-metilnicotinato de metilo, de acordo com as regras da nomenclatura IUPAC.^[221] A numeração utilizada é a representada na estrutura da **figura 60** e atribuiu-se o número 1 ao nitrogênio, do núcleo nicotinato. A numeração do substituinte na posição 5, faz-se recorrendo aos números sucedidos por linha, sendo o número 1' atribuído ao carbonilo do substituinte benzoílo.

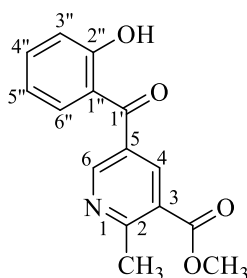
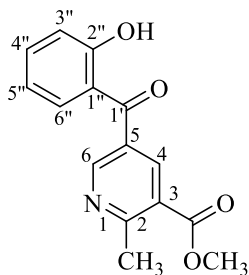


Figura 60. Estrutura e numeração do 5-(2-hidroxibenzoíl)-2-metilnicotinato de metilo (**67**).

Os aspetos mais relevantes dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C (**Figuras 61-65**) do 5-(2-hidroxibenzoíl)-2-metilnicotinato de metilo (**67**) vão ser discutidos seguidamente.



As principais características nos espectros de RMN de ^1H (**Figura 61**) que confirmam a estrutura do composto **67** são:

- a presença de um singuleto a δ 2,80 ppm devido à ressonância dos prótons do grupo metilo ligado na posição 2;
- a presença de um singuleto a δ 3,87 ppm devido à ressonância dos prótons do metilo do grupo éster ligado na posição 3;
- e a presença de dois dupletos, um a δ 8,38 ppm correspondente à ressonância do próton H-4, e outro a δ 8,85 ppm devido à ressonância do próton H-6, que acoplam a longa distância um com o outro (4J 2,2 Hz).

Outros sinais característicos do composto **67** (**Figuras 61 e 62**) devem-se à presença do grupo 2-hidroxibenzoílo, nomeadamente:

- um sinal em forma de multipeto a δ 6,95-7,02 ppm devido à ressonância dos prótons H-3'' e H-5'';

- o duplo duplete a δ 7,44 ppm devido à ressonância do próton H-6'' que acopla a 3 ligações com o próton H-5'' (3J 7,8 Hz) e a longa distância com o próton H-4'' (4J 1,5 Hz);
- o duplo duplete de dupletos a δ 7,48 ppm devido à ressonância do próton H-4'' que acopla a 3 ligações com os prótons H-3'' (3J 8,6 Hz) e H-5'' (3J 6,9 Hz) e a longa distância com o próton H-6'' (4J 1,5 Hz).;
- o singuleto largo a δ 10,4 ppm devido à ressonância do próton do grupo hidroxilo (2''-OH), sendo o elevado valor de frequência de ressonância devido a estar envolvido numa ligação de hidrogénio intramolecular com o grupo carbonilo da cetona.

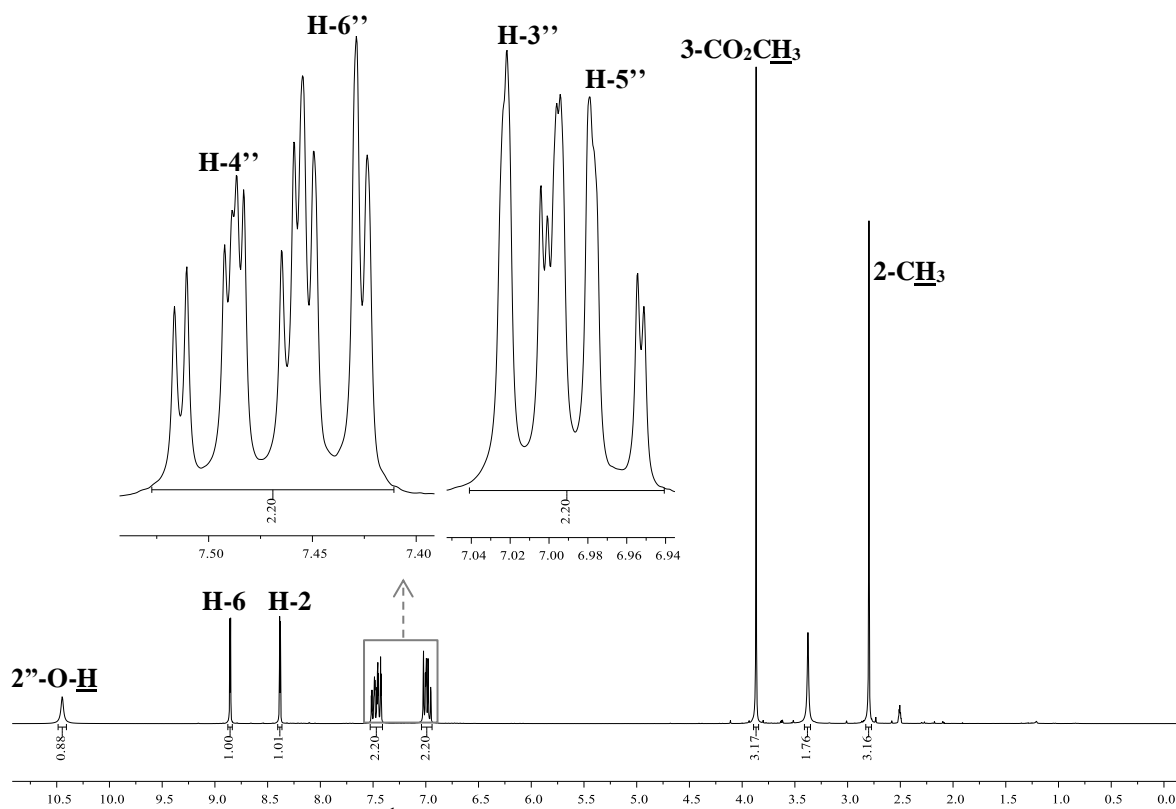


Figura 61. Espetro de RMN de ^1H do 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metilnicotinato de metilo (**67**) (300,13 MHz, DMSO-d_6).

As principais características do espetro de RMN de ^{13}C do 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metilnicotinato de metilo (**67**) (**Figura 62**) são:

- a presença de um sinal devido à ressonância do carbono do grupo metilo (2-CH₃) a δ 24,6 ppm;
- o sinal devido à ressonância do carbono do grupo metoxilo (3-CO₂CH₃) a δ 52,6 ppm;
- o sinal devido à ressonância do carbono C-4 a δ 138,2 ppm;
- o sinal devido à ressonância do carbono C-6 a δ 151,9 ppm. Este carbono encontra-se mais desprotegido do que C-4 uma vez que se encontra diretamente ligado ao átomo de nitrogénio.

Outros sinais característicos do composto **67** (**Figura 62**) são devidos à presença do grupo 2-hidroxibenzoílo, nomeadamente:

- o sinal a δ 116,9 ppm devido à ressonância do carbono C-3'';
- o sinal a δ 119,5 ppm devido à ressonância do carbono C-5'';
- o sinal a δ 134, 2 ppm devido à ressonância do carbono C-4'';
- e o sinal a δ 130,7 ppm devido à ressonância do carbono C-6''.

Os carbonos C-3'' e C-5'' estão mais protegidos do que os carbonos do mesmo anel C-4'' e C-6'', uma vez que se encontram nas posições *orto* e *para*, respetivamente relativamente ao grupo hidroxilo que exerce um efeito protetor nestas posições; enquanto os carbonos C-4' e C-6' são desprotegidos pelo efeito mesomérico desprotetor da cetona.

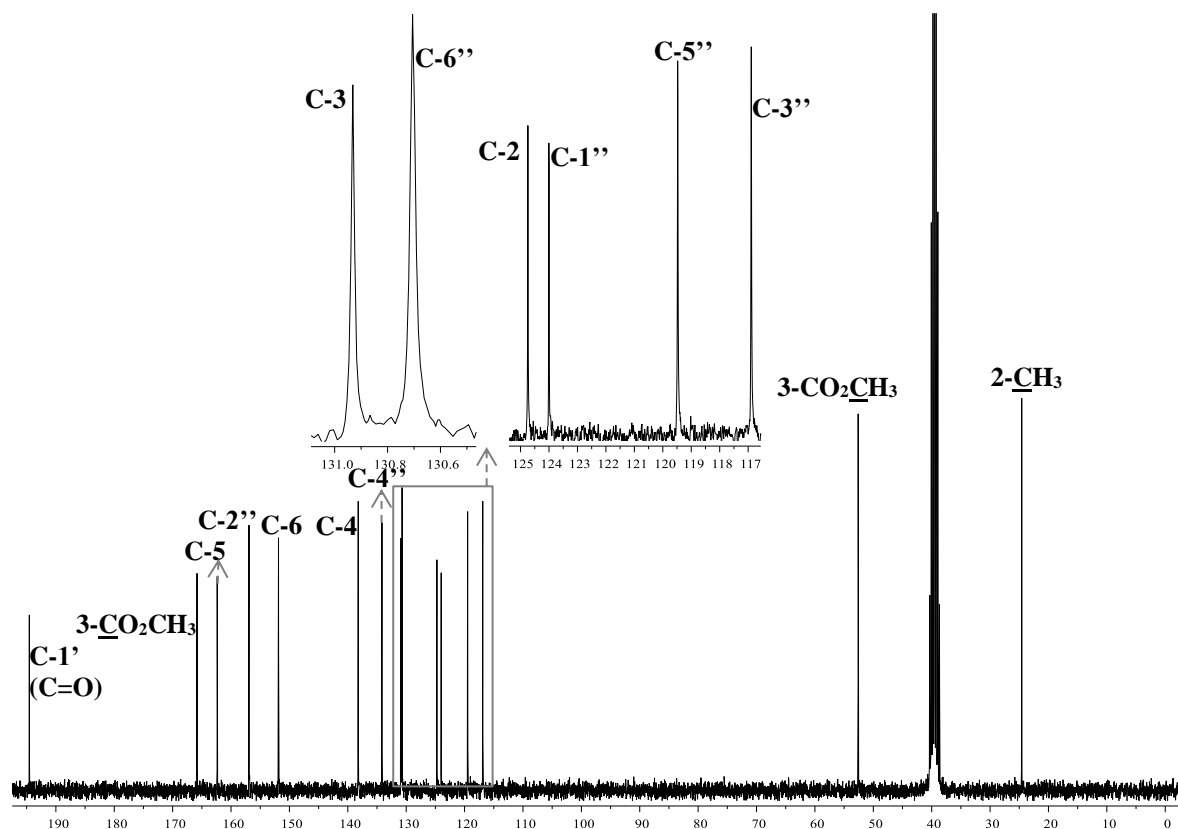


Figura 62. Espetro de RMN de ^{13}C do 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metilnicotinato de metilo (**67**) (75,47 MHz, DMSO-d_6).

A análise do espectro bidimensional de HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) (**Figura 63**) permitiu o assinalamento dos carbonos protonados e a identificação das ressonâncias dos carbonos não protonados foi efetuada através da análise do espectro de HMBC ($^2/3\text{H}/^{13}\text{C}$) e das correlações observadas nesse espectro (**Figuras 64 e 65**), destacando-se os seguintes sinais devidos às ressonâncias dos carbonos:

- C-2 que se encontra a δ 162,4 ppm, muito desprotegido uma vez que está diretamente ligado ao átomo de nitrogénio;
- C-3 que se encontra a δ 124,7 ppm;
- C-5 que se encontra a δ 130,9 ppm;
- C-1' que se encontra a δ 194,6 ppm, muito desprotegido uma vez que se trata de um carbono carbonílico de uma cetona;
- C-1'' que se encontra a δ 124,0 ppm;
- C-2'' que se encontra a δ 156,9 ppm, que aparece desprotegido uma vez que se encontra diretamente ligado a um grupo hidroxilo.

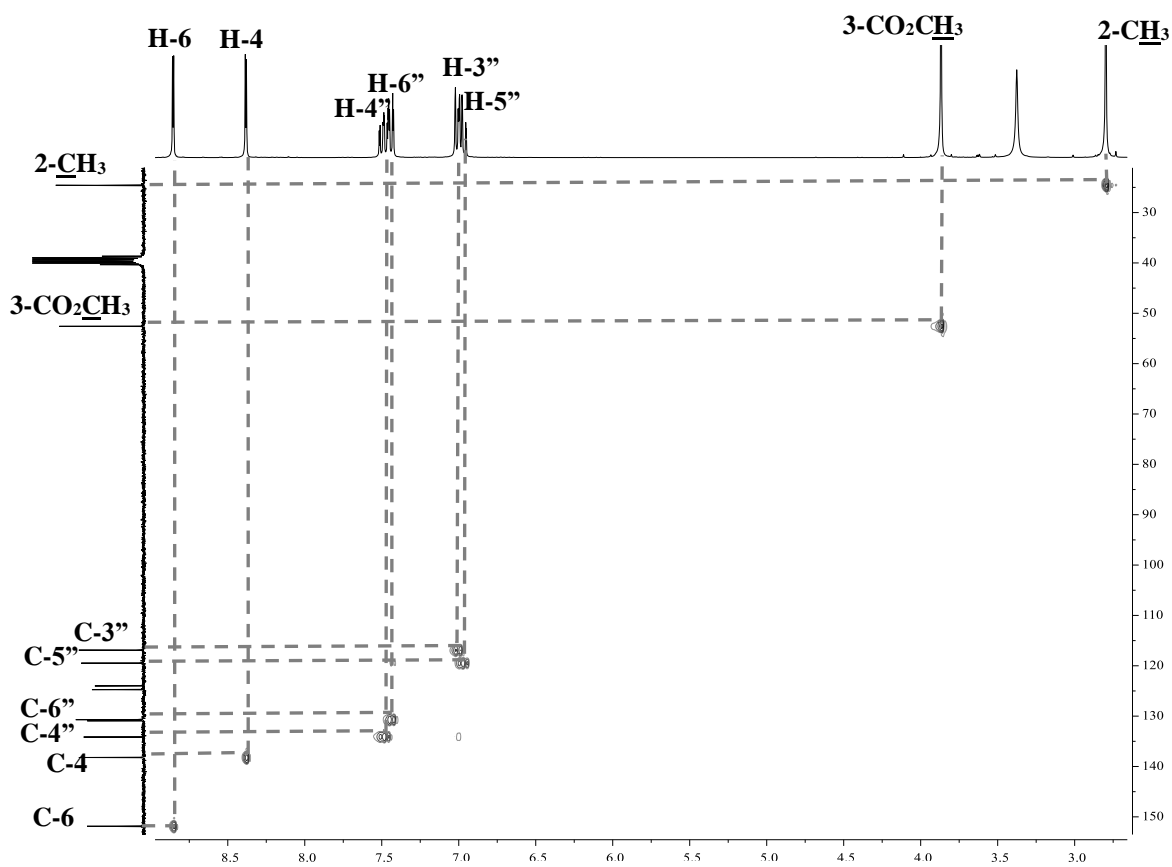


Figura 63. Espectro de HSQC do 5-(2-hidroxibenzoíl)-2-metilnicotinato de metilo (**67**).

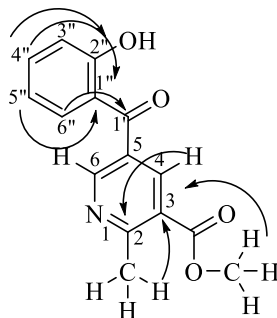


Figura 64. Principais correlações observadas no espectro de HMBC do 5-(2-hidroxibenzoíl)-2-metilnicotinato de metilo (**67**).

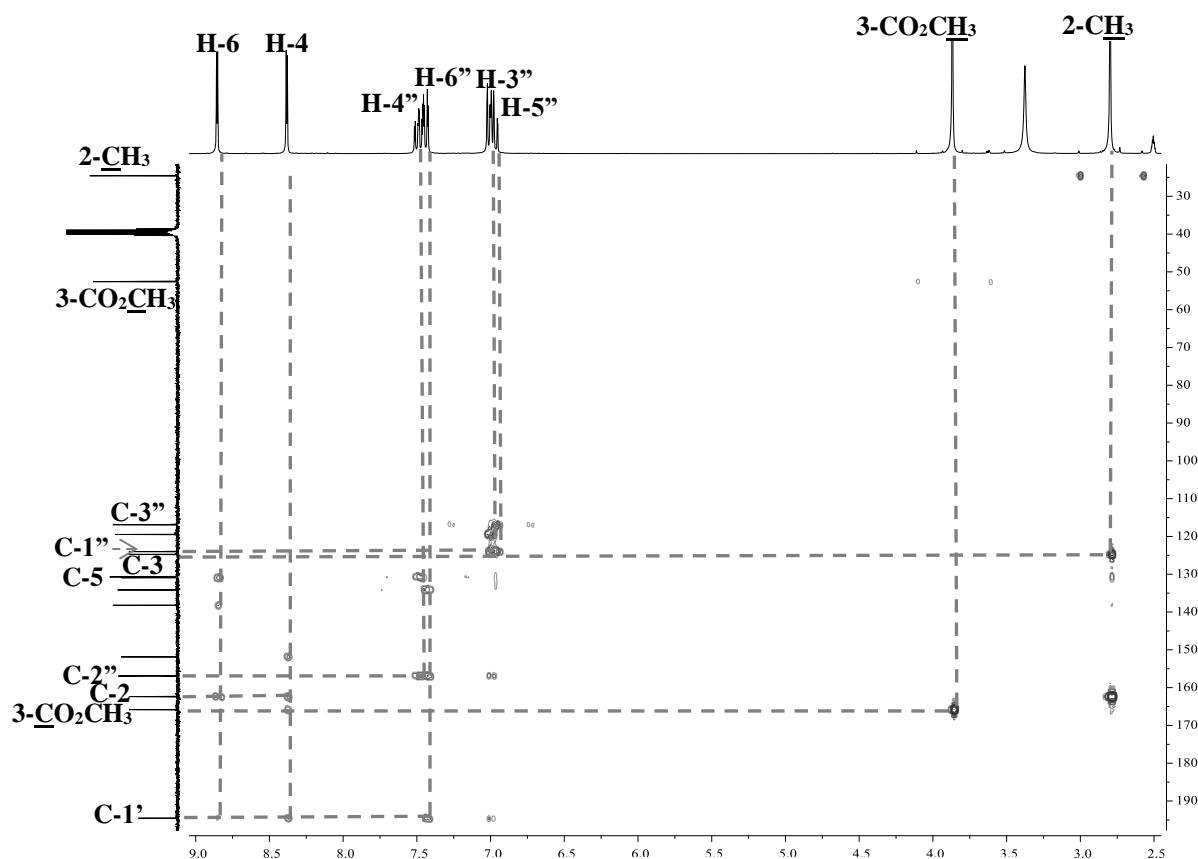


Figura 65. Espectro de HMBC do 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metilnicotinato de metilo (67).

4.5.5. Nomenclatura e caracterização estrutural do 5-imino-2-metil-1,10a-dihidro-5H-cromen[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo

Neste subcapítulo apresentam-se a nomenclatura e os espectros de RMN do composto **68** (Figura 66).

O nome deste composto resulta de uma fusão entre dois anéis heterocíclicos uma imina-5H-cromona e uma piridina (Figura 66). A numeração do composto faz-se de uma forma cíclica contínua, sendo o número 1 atribuído ao nitrogénio da piridina. A notação 1,10a-di-hidro advém do facto de a piridina se encontrar reduzida na ligação N1-C10a. Numerando apenas a cromona indicam-se as posições 2 e 3 como sendo aquelas onde se localiza a dupla ligação onde se encontra a fusão entre a cromona e a piridina. Para indicar no nome do composto de fusão entre os dois núcleos, numera-se a piridina, atribuindo o

número 1 ao heteroátomo, e continuando a numeração pelos substituintes da piridina, e com base nessa numeração indica-se, entre parêntesis retos, com uma letra minúscula em itálico a “face” onde se encontra a fusão heterocíclica, neste caso a fusão dá-se na face *b* do núcleo da imina-5*H*-cromona. Em suma, representa-se a ligação de fusão da seguinte forma: 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5*H*-cromen[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato de metilo.

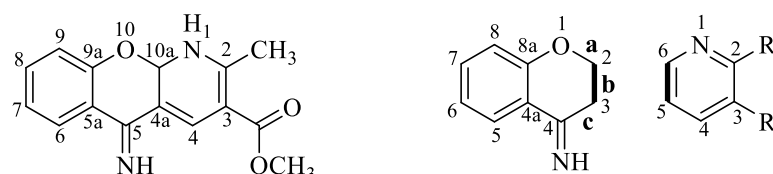
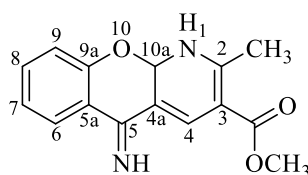


Figura 66. Estrutura e sistema de numeração do 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5*H*-cromen[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato de metilo(**68**).

Os aspetos mais relevantes dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C (**Figuras 67-71**) do 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5*H*-cromen[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato de metilo **68** vão ser discutidos seguidamente.



As principais características nos espectros de RMN de ^1H do composto **68** (**Figura 67**) que confirmam a sua estrutura são:

- a presença de um singuleto a δ 2,82 ppm devido à ressonância dos prótons do grupo metilo ligado na posição 2;
- a presença de um singuleto a δ 3,88 ppm devido à ressonância dos prótons do metoxilo do grupo éster ligado na posição 3;
- a presença de um duplete a δ 6,54 ppm devido à ressonância do próton H-10a e que acopla a 3 ligações com o próton H-1 (3J 6,2 Hz);
- a presença de um duplo duplete a δ 7,09 ppm devido à ressonância do próton H-9 e que acopla a 3 ligações com o próton H-8 (3J 8,4 Hz) e a longa distância com o próton H-7 (4J 1,0 Hz);
- a presença de um duplo triplete a δ 7,16 ppm atribuído à ressonância do próton H-7 e que acopla a 3 ligações com o próton H-6 (3J 7,6 Hz) e a longa distância com o próton H-9 (4J 1,0 Hz);
- a presença de um duplo duplete de dupletos a δ 7,46 ppm atribuído à ressonância do próton H-8 e que acopla a 3 ligações com o próton H-9 (3J 8,4 Hz) e H-7 (3J 6,9 Hz) e a longa distância com o próton H-6 (4J 1,4 Hz);

- a presença de um duplete a δ 7,69 ppm correspondente à ressonância do próton H-1 e que acopla a 3 ligações com o próton H-10a (3J 6,2 Hz);
- a presença de um singuleto a δ 8,22 ppm correspondente à ressonância do próton H-4;
- e a presença de um duplo duplete a δ 8,26 ppm correspondente à ressonância do próton H-6 que acopla a 3 ligações com o próton H-7 (3J 7,6 Hz) e a longa distância com o próton H-8 (4J 1,4 Hz).

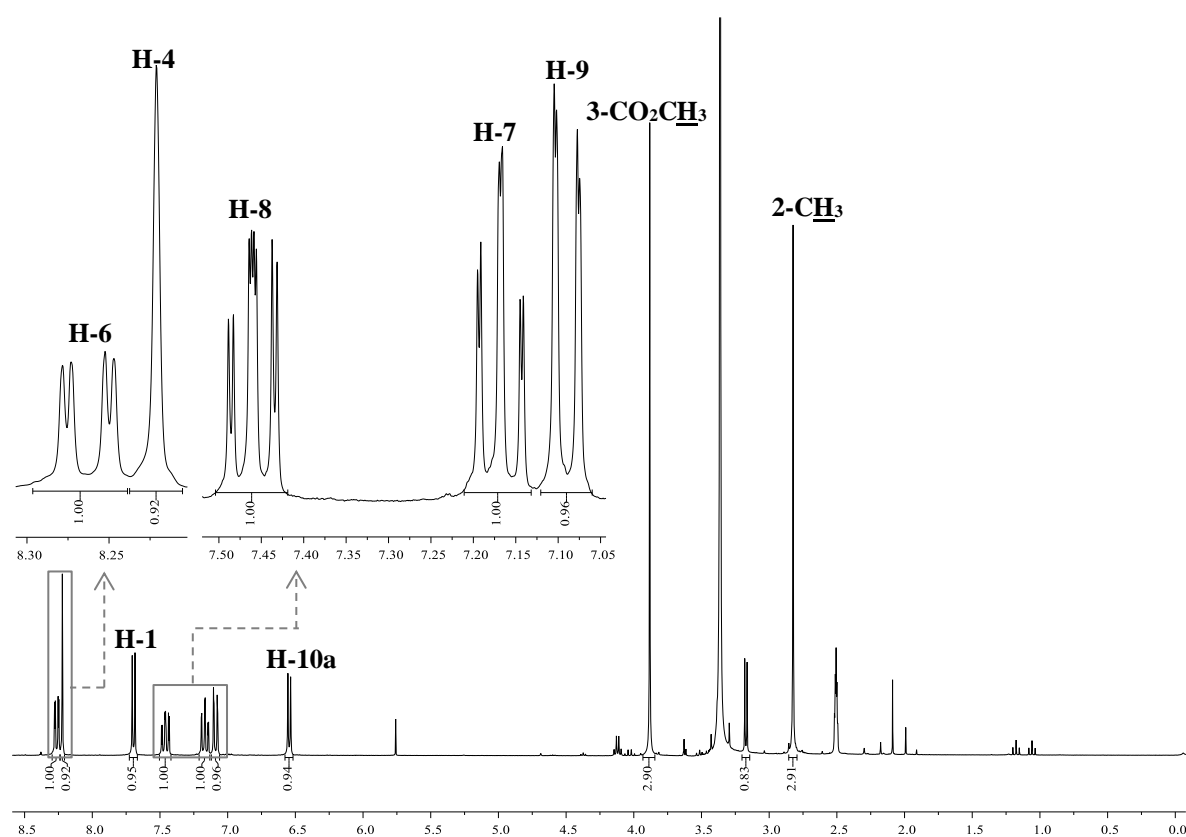


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H do 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5H-cromen[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo(**68**) (300,13 MHz, DMSO- d_6).

As principais características do espectro de RMN de ^{13}C do 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5H-cromen[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo(**68**) (**Figura 68**) são:

- o sinal correspondente à ressonância do carbono do grupo metilo (2- CH_3) a δ 24,8 ppm;
- o sinal devido à ressonância do carbono do metoxilo do grupo éster (3-CO $_2$ CH_3) a δ 52,3 ppm;

- o sinal devido à ressonância do carbono C-10a a δ 91,6 ppm;
- o sinal devido à ressonância do carbono C-9 a δ 117,9 ppm;
- o sinal devido à ressonância do carbono C-7 a δ 121,9 ppm;
- o sinal devido à ressonância do carbono C-6 a δ 124,5 ppm;
- o sinal devido à ressonância do carbono C-8 a δ 132,2 ppm;
- o sinal devido à ressonância do carbono C-4 a δ 136,5 ppm;

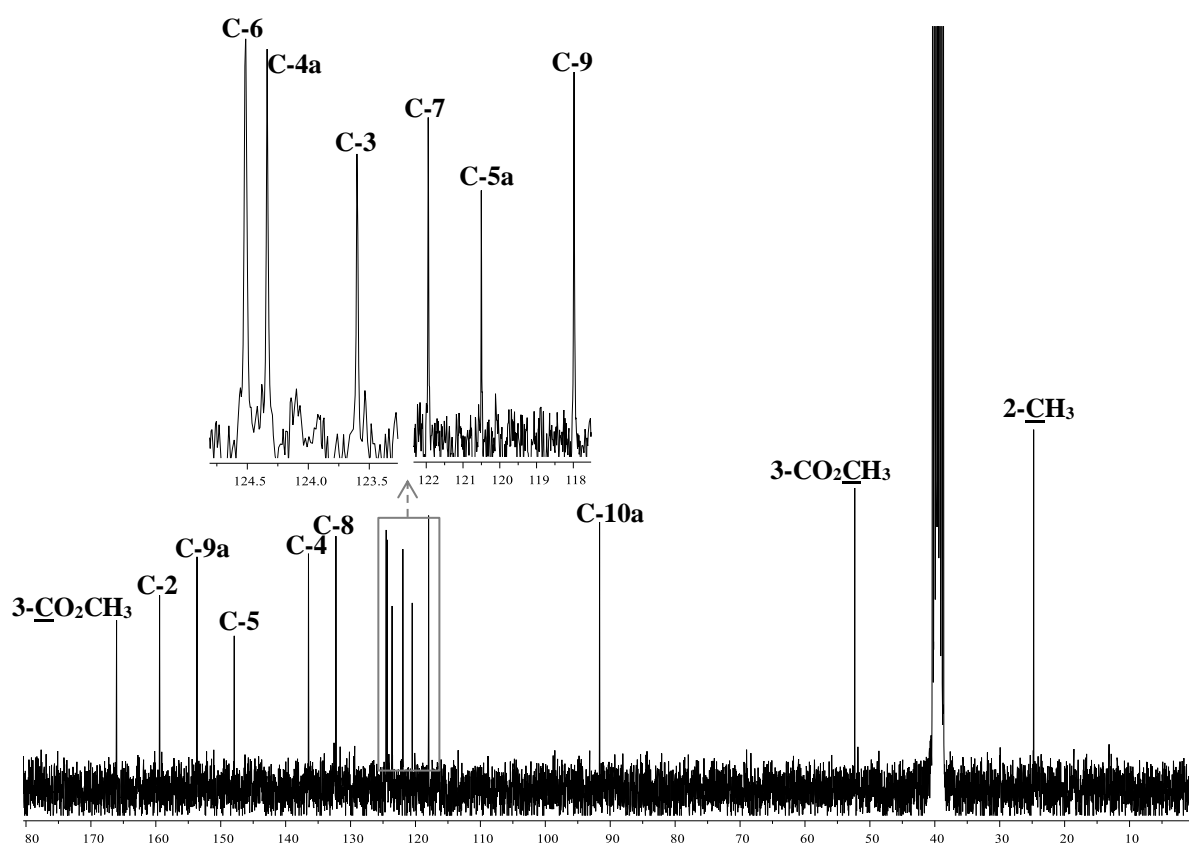


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5*H*-cromen[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato de metilo (**68**) (75,47 MHz, DMSO- d_6).

A identificação das ressonâncias dos carbonos protonados foi efetuada através da análise do espectro bidimensional de HSQC ($^1\text{J}^1\text{H}/^{13}\text{C}$) (**Figuras 69**). A análise do espectro de HMBC e das correlações observadas nesse espectro (**Figuras 70 e 71**) permitiu confirmar os assinalamentos dos carbonos protonados e identificar as ressonâncias devidas aos carbonos não protonados, destacando-se os seguintes sinais:

- C-3 que se encontra a δ 123,6 ppm;
- C-4a que se encontra a δ 124,3 ppm;

- C-5 a δ 147,9 ppm, encontrando-se mais desprotegido por ser um carbono de uma imina (ou seja, diretamente ligado a um átomo de nitrogênio);
- C-5a que se encontra a δ 120,5 ppm;
- C-9a a δ 153,6 ppm, uma vez que se encontra diretamente ligado a um átomo de oxigênio, estando por isso mais desprotegido;
- C-2 a δ 159,4 ppm, uma vez que encontra diretamente ligado a um átomo de nitrogênio, estando por isso mais desprotegido;
- 3-CO₂CH₃ que se encontra a 166,1 ppm, desvio químico típico de carbonos carbonílicos de grupos éster.

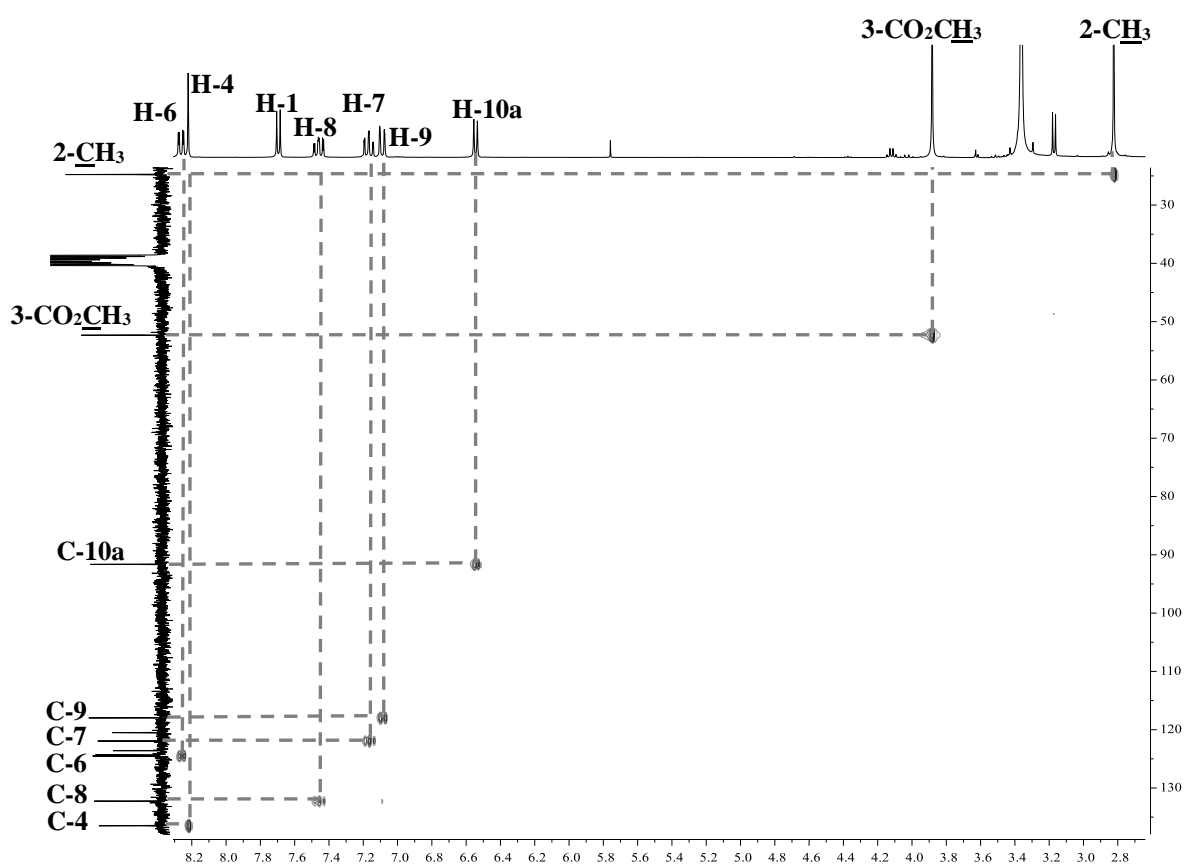


Figura 69. Espetro de HSQC do 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5*H*-cromen[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato de metilo (**68**).

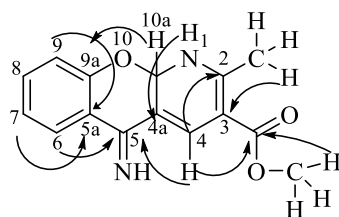


Figura 70. Principais correlações observadas no espectro de HMBC do 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5*H*-cromen[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato de metilo(**68**).

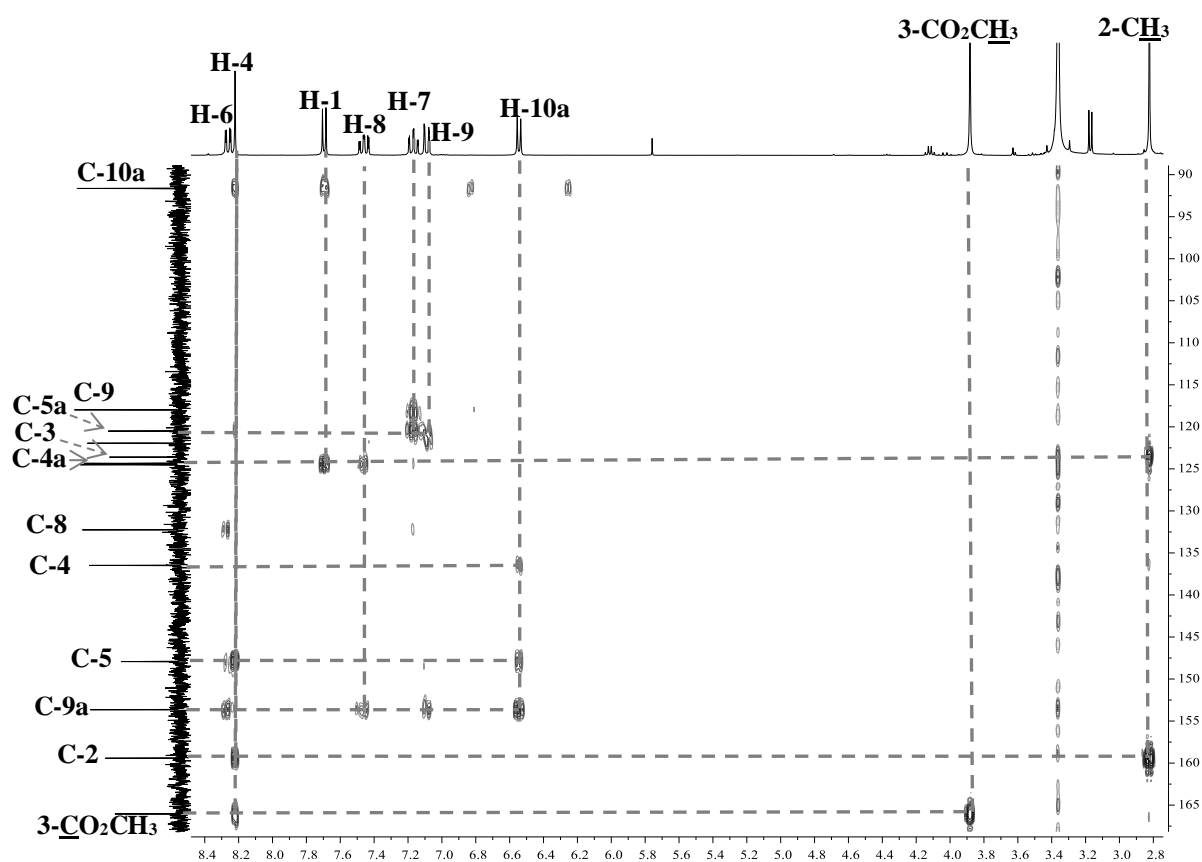


Figura 71. Espectro de HMBC do 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5*H*-cromen[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato de metilo (**68**).

Tabela 32. Desvios químicos (ppm, a partir de TMS), constantes de acoplamento (*J*, Hz) e multiplicidade de RMN de ¹H dos compostos **66**, **67** e **68**.

Composto Sinal	66	67	68
N-H	sl, 8,97	-----	H-1; d, 7,69 <i>J</i> 6,2
2, 6-CH ₃	s, 2,09	2-CH ₃ s, 2,80	2-CH ₃ s, 2,82
3, 5-CO ₂ CH ₃	s, 3,57	3-CO ₂ CH ₃ s, 3,87	3-CO ₂ CH ₃ s, 3,88
H-2	-----	H-4; d, 8,38 <i>J</i> 2,2	-----
H-6	-----	d, 8,85 <i>J</i> 2,2	-----
H-2'	s, 7,95	2''-OH; s, 10,4	H-10a; d, 6,54 <i>J</i> 6,2
H-3''	-----	m, 7,00-7,02	-----
H-4'	s, 4,85	H-4''; ddd, 7,48 <i>J</i> 8,6; 6,9; 1,5	H-4; s, 8,22
H-5'	dd, 8,01 <i>J</i> 7,4; 1,5	H-5'' m, 6,95-7,00	H-6; dd, 8,26 <i>J</i> 7,6; 1,4
H-6'	dt, 7,44 <i>J</i> 7,4; 0,9	H-6''; dd, 7,44 <i>J</i> 7,8; 1,5	H-7; dt, 7,16 <i>J</i> 7,6; 1,0
H-7'	ddd, 7,75 <i>J</i> 8,3; 7,4; 1,5	-----	H-8; ddd, 7,46 <i>J</i> 8,4; 6,9; 1,4
H-8'	dd, 8,19 <i>J</i> 8,3; 0,9	-----	H-9; dd, 7,09 <i>J</i> 8,4; 1,0

Tabela 33. Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹³C dos compostos **66**, **67** e **68**

Composto Sinal	66	67	68
2, 6-CH ₃	18,1	2-CH ₃ ; 24,6	2-CH ₃ ; 24,8
C-2	146,7	162,4	159,4
3, 5-CO ₂ CH ₃	50,5	3-CO ₂ CH ₃ ; 52,6	3-CO ₂ CH ₃ ; 52,3
3, 5-CO ₂ CH ₃	167,3	165,8	166,1
C-3	97,8	124,7	123,6
C-4	33,1	138,2	136,5
C-5	97,8	130,9	-----
C-6	146,7	151,9	-----
C-2'	154,2	C-2'' 156,9	C-10a 91,6
C-3'	126,0	C-3'' 116,9	C-4a 124,3
C-4' C=O)	175,3	C-1' 194,6	C-5 147,9
C-4a'	124,0	C-1'' 124,0	C-5a 120,5
C-5'	125,05	C-5'' 119,5	C-6 124,5
C-6'	124,99	C-6'' 130,7	C-7 121,9
C-7'	133,6	C-4'' 134,2	C-8 132,2
C-8'	118,1	-----	C-9 118,0
C-8a'	155,3	-----	C-9a 153,6

5. Reações de ciclodesidratação de β - dicetonas em água

5.1. Objetivos

O trabalho apresentado neste capítulo surgiu na sequência de se ter tentado halogenar dicetonas em AO usando água como solvente. Os resultados obtidos na bromação de dicetonas com NBS mostraram que ao invés de se ter obtido o produto bromado pretendido, obtiveram-se as 2-estiril-4*H*-cromen-4-onas³ correspondentes. A partir destes resultados foi realizado este trabalho, no qual nem sempre foi utilizado o AO, pelo que os resultados com AO são escassos e ainda preliminares. Contudo, os resultados obtidos levaram ao estabelecimento de uma metodologia de síntese de (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas e flavonas mais limpa recorrendo ao uso de solventes não tóxicos, como a água, e por isso decidiu-se incluir um capítulo dedicado a este tema.

5.2. Reações de ciclodesidratação de β -dicetonas em (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas e flavonas

5.2.1. Atividade biológica e nomenclatura de (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas e flavonas

As flavonas (**VI**) são o grupo mais proeminente de 4*H*-cromen-4-onas (ou cromonas) que ocorrem na natureza estando presentes numa grande variedade de plantas^[222] e são bem conhecidas pela sua vasta gama de propriedades biológicas, tais como a atividade antibacteriana, antifúngica,^[223] antiviral,^[224] anti-inflamatória,^[225] antioxidante,^[226] antialérgica,^[227] hepatoprotetora,^[228] antitrombótica e antitumoral^[229] (**Figura 72**).

Em contraste com as flavonas, existem apenas nove (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas com ocorrência natural **VII-XV** (**Figura 72**).^[230] Apesar de serem escassas na natureza este grupo de compostos heterocíclicos de oxigénio têm despertado muito interesse devido às diversas e importantes atividades biológicas que lhe são atribuídas e têm sido reportadas na literatura.^[231] As 2-estiril-4*H*-cromen-4-onas têm vindo a revelar potenciais aplicações

³ Por uma questão de simplificação da linguagem estes compostos serão designados de um modo geral como (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas contudo, segundo as regras da IUPAC, o nome atribuído a estes compostos deveria ser (*E*)-2-(arilvinil)-4*H*-cromen-4-onas e será esta a nomenclatura usada sempre que seja feita referência a um derivado em particular.

terapêuticas no tratamento do cancro,^[232] alergias,^[233] infecções virais,^[234] gota^[235] e danos relacionados com o *stress* oxidativo.^[236] Estes compostos demonstraram ainda possuir efeitos protetores contra agentes pró-oxidantes fortes em sistemas celulares^[236] e não celulares,^[237] o que os torna muito promissores como compostos antioxidantes.

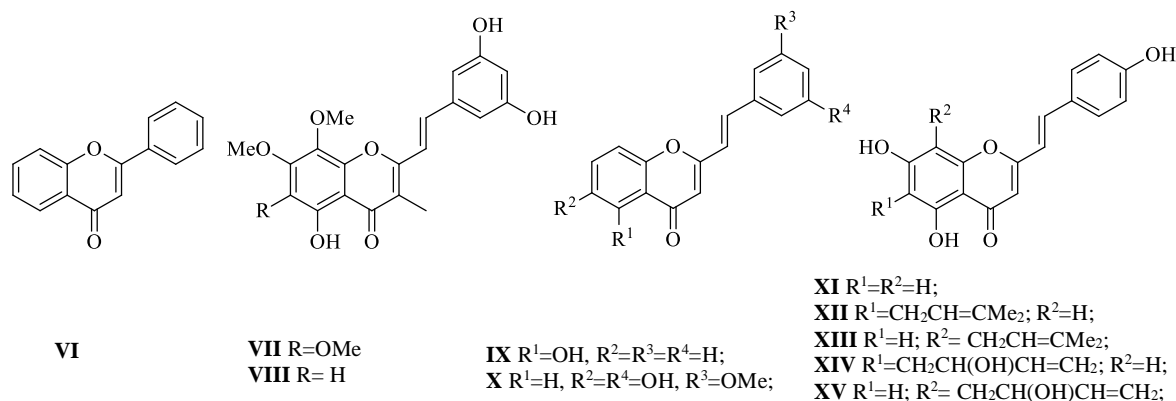
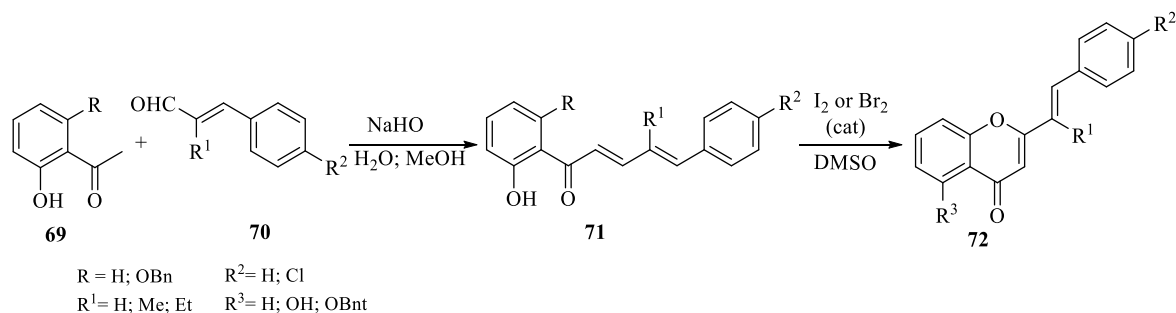


Figura 72. Estruturas da flavona **VI** e de (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas de ocorrência natural **VII-XV**.

Os nomes flavona e (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-ona resultam de serem cromonas que possuem na posição 2 um grupo arilo ou estirilo (mais corretamente, arilvinilo), respetivamente. A designação (*E*)- no caso da 2-estiril-4*H*-cromen-4-ona indica a configuração *trans* apresentada pela ligação dupla do grupo estirilo. O sistema de numeração destes compostos já foi apresentado anteriormente no capítulo 3, pelo que não será referido novamente neste capítulo.

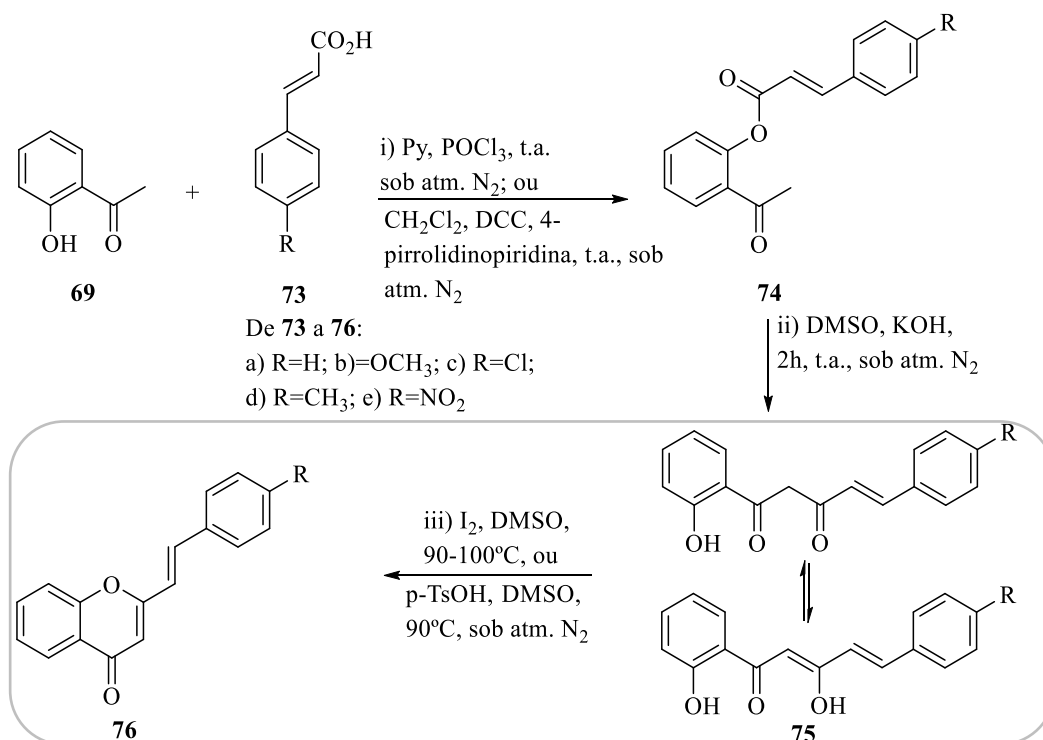
5.2.2. Métodos de síntese mais comuns

As estratégias mais comuns para a síntese de (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas são a condensação aldólica de derivados de 2'-hidroxiacetofenonas (**69**) com cinamaldeídos (**70**), seguida de ciclodesidrogenação das 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas formadas (**71**) (**Esquema 26**), e o método de Baker-Venkataraman (**Esquema 27**).^[231, 238]



Esquema 26. Síntese de (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas (**72**) por condensação aldólica seguida por ciclodesidrogenação.

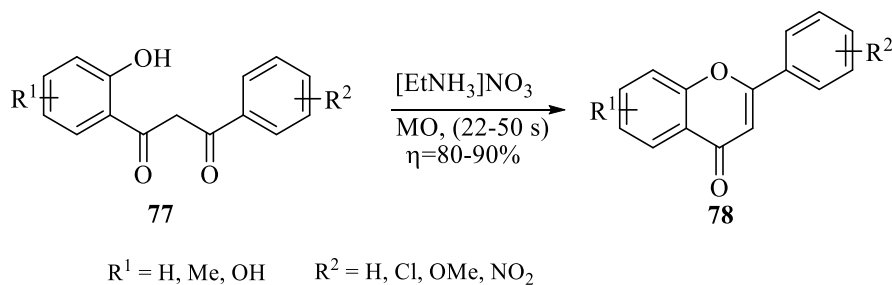
O método de Baker-Venkataraman envolve a *O*-acilação de 2'-hidroxiacetofenonas (**69**, **Esquema 27**, passo i), seguida do rearranjo dos ésteres formados **74** catalisado por base, para se obter as 5-aryl-1-(2-hidroxifenil)pent-4-eno-1,3-dionas **75** (que existem em equilíbrio com a sua forma enólica; (**Esquema 27**, passo ii). Este rearranjo pode ser realizado em condições de ausência de solvente, usando técnicas de moagem, com um rendimento elevado.^[239] O último passo deste método consiste na ciclodesidratação dos compostos **75** originando (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas **76**, usando condições ácidas fortes, ácido *p*-toluenossulfônico ou uma quantidade catalítica de iodo em DMSO a 90-100°C (**Esquema 27**, passo iii).^[231, 238]



Esquema 27. Síntese de (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas (**76**) pelo método de Baker-Venkataraman.

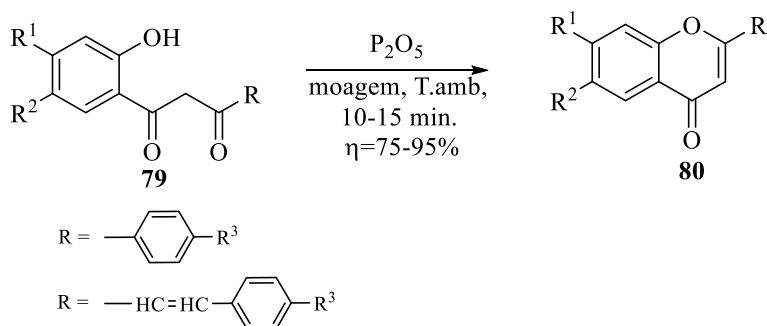
Um processo semelhante está bem estabelecido e descrito para a síntese de flavonas. Também neste caso, a reação de ciclodesidratação de 3-*aril*-1-(2-hidroxifenil)propano-1,3-dionas (que também existe em equilíbrio com a sua forma enólica) é um passo importante na síntese de flavonas, baseado na abordagem Baker-Venkataraman (a mesma sequência apresentada no **esquema 27**, mas utilizando os ácidos benzóicos em vez de ácidos cinâmicos).^[240] Este processo é geralmente uma transformação catalítica realizada em diferentes meios reacionais. Algumas condições reacionais empregam um excesso de ácido sulfúrico em ácido acético glacial,^[241] resinas de permuta catiônica em álcool isopropílico,^[242] CuCl₂ em etanol,^[243] líquidos iônicos sob irradiação micro-ondas,^[244] heteropoliácidos, ácido trifílico suportado em carbono^[245] e também técnicas de moagem, na presença de pentóxido de fósforo.^[246] Alguns destes métodos requerem temperaturas elevadas ou longos tempos de reação,^[241-242, 245d] a preparação de catalisadores, envolvendo procedimentos “não-verdes” e muito demorados,^[245] e quase todos estes métodos foram utilizados para preparar flavonas ou cromonas simples, mas não para a síntese de 2-estiril-4*H*-cromen-4-onas.^[241-245]

Pawar e colaboradores^[244] descreveram a transformação de 3-*aril*-1-(2-hidroxifenil)propano-1,3-dionas (**77**) nas flavonas correspondentes sob irradiação MO usando o líquido iônico [EtNH₃]⁺NO₃⁻ (EAN) (**Esquema 28**). Apesar das diferenças estruturais, o líquido iônico EAN partilha muitas das propriedades da água.^[247] No entanto, enquanto a água é um solvente amigo do ambiente, tem custo relativamente baixo e está facilmente disponível, o líquido iônico tem de ser preparado. O EAN é geralmente sintetizado através do aquecimento de nitrato de etilo com uma solução alcoólica de amônia, ou por reação da etilamina com ácido nítrico concentrado,^[248] os quais não podem ser consideradas processos verdes. Além disso, os nitratos orgânicos são potencialmente explosivos, especialmente quando rigorosamente secos e a recuperação do líquido iônico requer evaporação da camada aquosa a 80°C, que representa gastos de tempo e consumo de energia adicionais.



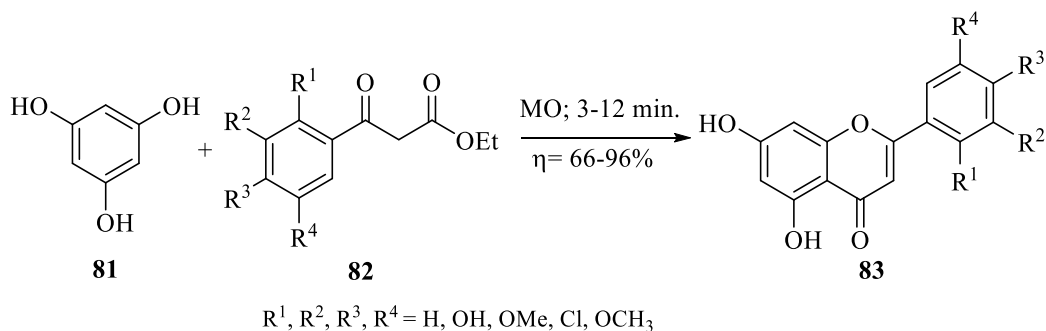
Esquema 28. Transformação de 3-aryl-1-(2-hidroxifenil)propano-1,3-dionas (**77**) nas flavonas correspondentes (**78**) sob irradiação MO usando o líquido iônico $[\text{EtNH}_3]\text{NO}_3$ (EAN) (adaptado de [244]).

A síntese de flavonas utilizando como catalisador o ácido trifluorometanossulfônico suportado em carbono,^[245d] foi realizada usando tolueno como solvente durante 5 h. Makrandi e colaboradores^[246] descreveram a síntese “verde” de flavonas e 2-estiril-4*H*-cromen-4-onas via ciclodesidratação das correspondentes 3-aryl-1-(2-hidroxifenil)propano-1,3-dionas (**77**) e 5-aryl-1-(2-hidroxifenil)pent-4-eno-1,3-dionas (**75**), na ausência de solvente e na presença de pentóxido de fósforo, usando técnicas de moagem (**Esquema 29**). No entanto, o *scope* da reação é limitado uma vez que só foram usados substratos contendo grupos substituintes dadores de elétrons.



Esquema 29. Síntese de flavonas e 2-estiril-4*H*-cromen-4-onas via ciclodesidratação das correspondentes 3-aryl-1-(2-hidroxifenil)propano-1,3-dionas e 5-aryl-1-(2-hidroxifenil)pent-4-eno-1,3-dionas, usando técnicas de moagem (adaptado de [246]).

Uma metodologia diferente mais “amiga do ambiente” para a síntese direta de flavonas a partir de floroglucinol (**81**) e β -cetoésteres (**82**), foi relatada por Seijas e colaboradores.^[249] A reação envolve a cicloadição de um intermediário α -oxo-ceteno seguido de um rearranjo térmico de Fries. As flavonas (**83**) foram obtidas com rendimentos muito bons (66-96%) após 3 minutos de irradiação com MO, na ausência de solvente, porém o método não foi estendido à síntese de 2-estiril-4*H*-cromen-4-onas (**Esquema 30**).

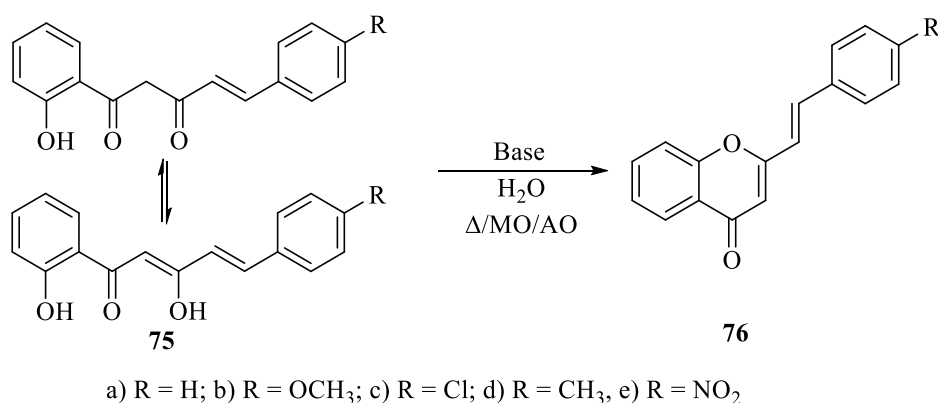


Esquema 30. Ciclocondensação de fluoroglucinol (**81**) com β -cetoésteres (**82**) promovida por irradiação MO (adaptado de [249]).

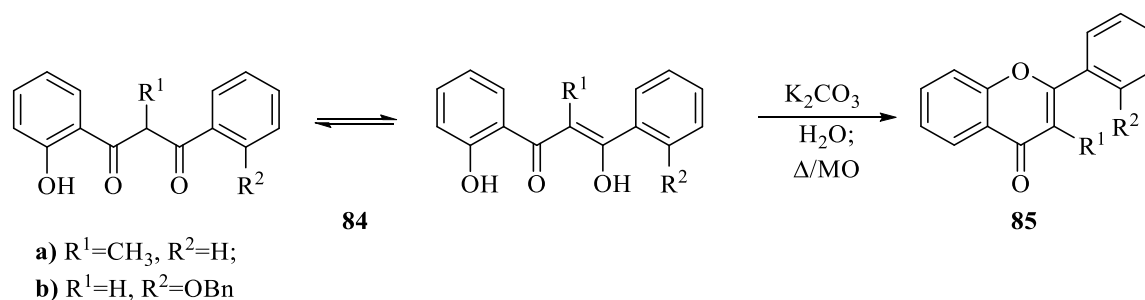
5.2.3. Síntese de (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas e flavonas neste trabalho

Tendo em conta estas metodologias já descritas na literatura e o facto de o nosso grupo de investigação também se dedicar à síntese deste tipo de compostos, estudou-se a reação de ciclodesidratação de 5-*aryl*-1-(2-hidroxifenil)pent-4-eno-1,3-dionas **75** e 3-*aryl*-1-(2-hidroxifenil)propano-1,3-dionas **77** (que existem em equilíbrio com as suas formas enólicas) para obtenção de (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas **76** e de flavonas **84**, respetivamente, usando água como solvente, em alternativa aos meios convencionais já descritos anteriormente, na presença de carbonato de potássio como base (**Esquemas 31 e 32**).

Deste modo estabeleceu-se um protocolo barato e simples para esta reação de ciclodesidratação catalisada por uma base inorgânica muito comum, o carbonato de potássio e na ausência de solvente orgânico, o que contribui para o estabelecimento de uma metodologia de síntese orgânica mais amiga do ambiente.



Esquema 31. Reação de ciclodesidratação de 5-*aryl*-1-(2-hidroxifenil)pent-4-eno-1,3-dionas (**75a-e**) em (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas (**76a-e**).



Esquema 32. Reação de ciclodesidratação de 3-aryl-1-(2-hidroxifenil)propano-1,3-dionas, (**84a,b**) em flavonas (**85a,b**).

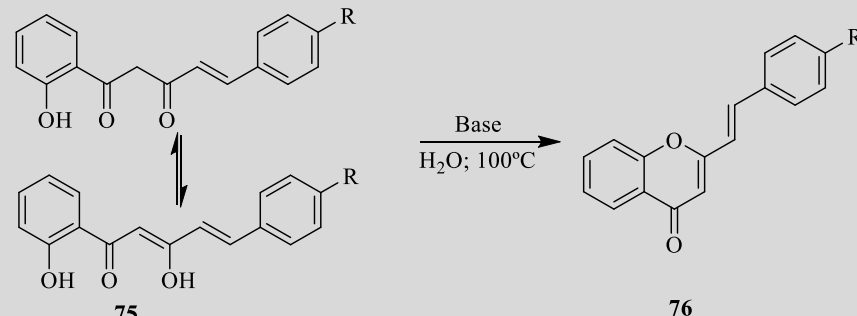
5.2.4. Reação de ciclodesidratação de 5-aryl-1-(2-hidroxifenil)pent-4-eno-1,3-dionas e 3-aryl-1-(2-hidroxifenil)propan-1,3-dionas

Como referido anteriormente os métodos comumente usados para a reação de ciclodesidratação de 5-aryl-1-(2-hidroxifenil)pent-4-eno-1,3-dionas **75** envolvem a utilização de fortes condições ácidas, ácido *p*-toluenossulfônico, ou uma quantidade catalítica de iodo em DMSO a 90-100°C.^[231a, 231c, 238] Com o objetivo de estabelecer um procedimento com condições mais suaves, mais barato e mais “amigo do ambiente” para esta reação de ciclodesidratação, foi realizada a ciclodesidratação de **75a** catalisada por base (carbonato de potássio) em água. Numa primeira abordagem realizou-se a reação numa escala pequena (50-200 mg), em AC para estabelecer as melhores condições de reação e para caracterizar os produtos obtidos. Os resultados obtidos estão apresentados na **tabela 34**.

Os resultados obtidos indicam que 0,5 equiv de base são suficientes para realizar a reação de ciclodesidratação esperada em água a refluxo (**Tabela 34, entradas 1 e 2**). Sob estas condições a (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-ona **76a** foi obtida com um rendimento de 59%. Com o objetivo de aumentar o rendimento, e uma vez que a β-dicetona utilizada não é solúvel em água, adicionou-se um catalisador de transferência de fase (CTF), o TBAB para melhorar a solubilidade de **75a**. No entanto, na presença deste catalisador o rendimento foi apenas de 12% (**Tabela 34, entrada 3**). Experimentou-se ainda substituir o carbonato de potássio por outra base, o hidróxido de tetrametilamônio (TMAOH) que funcionaria como um catalisador bifuncional, atuando como base e como CTF (**Tabela 34, entradas 4 e 5**). Uma vez que o produto foi obtido com baixos rendimentos, concluiu-se que a reação funciona melhor nas primeiras condições testadas, isto é, utilizando carbonato de potássio como base. Nestas condições as (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas **76b-e** foram obtidas como produtos

maioritários, em 61%, 70%, 70% e 20% de rendimento, respetivamente (**Tabela 34, entradas 6 a 9**) e foram identificados também dois subprodutos em cada caso. Os espectros de RMN do produto secundário que tem maior R_f , e foi obtido em rendimento muito baixo (inferior a 10%), são consistentes com a estrutura da benzalacetona, resultante da hidrólise do material de partida **75** em meio alcalino.^[250] O outro subproduto com menor valor de R_f foi identificado como sendo a (*E,E*)-3-cinamoil-2-estiril-4*H*-cromen-4-ona (**86a**) (como exemplo apresenta-se em anexo nas **figuras A122 e A123** o espectro de RMN de ^1H da (*E,E*)-3-cinamoil-2-(fenilvinil)-4*H*-cromen-4-ona **86a**), a qual foi obtida com um rendimento muito baixo (menor do que 5%) .

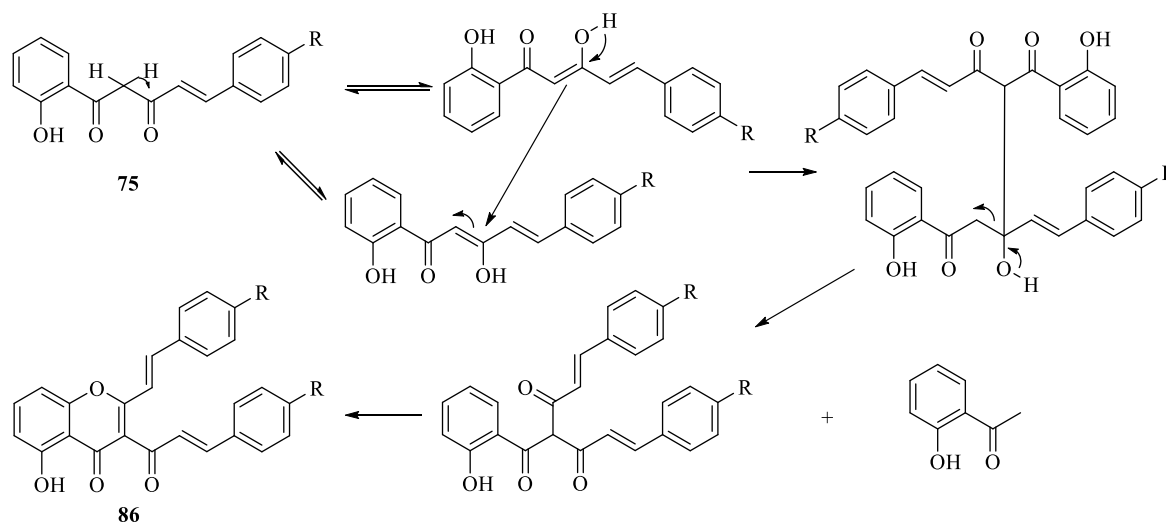
Tabela 34. Reação de ciclodesidratação de 5-*aryl*-1-(2-hidroxifenil)pent-4-eno-1,3-dionas (**75**) em (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas (**76**) em AC (banho de parafina).

				
Entrada	Composto	Base/equiv	Tempo de reação (h)	Rendimento de 76 (%) ^[a]
1	75a R=H	K ₂ CO ₃ / 1	4 ^[b]	58
2	75a R=H	K ₂ CO ₃ / 0,5	4	59
3	75a R=H	K ₂ CO ₃ / 0,5+ TBAB / 0,5	3.3	12
4	75a R=H	TMAOH / 1	2.3	19
5	75a R=H	TMAOH / 0,5	2.3	47
6	75b R=OCH ₃	K ₂ CO ₃ / 0,5	4	61
7	75c R=Cl	K ₂ CO ₃ / 0,5	4	70
8	75d R=CH ₃	K ₂ CO ₃ / 0,5	4 ^[b]	70
9	75e R=NO ₂	K ₂ CO ₃ / 0,5	4	20
10	75a R=H	K ₂ CO ₃ / 0,5	4	55 ^[c]

[a] Rendimentos de produto isolado após purificação por cromatografia de camada fina. [b] Reação quase completa ao fim de 2 horas. [c] A reação de ciclodesidratação de **75a** foi realizada numa escala maior (800 mg). O rendimento foi determinado após filtração do produto precipitado e recristalização.

Um mecanismo plausível para a formação da (*E,E*)-3-cinamoil-2-(fenilvinil)-4*H*-cromen-4-ona (**86a**) é semelhante ao mecanismo proposto para a formação deste composto, por ciclodesidratação da correspondente 5-*aryl*-3-hidroxi-1-(2-hidroxi*aryl*)-2,4-pentadien-1-ona, quando realizada com uma mistura de DMSO e uma quantidade catalítica de iodo a 90°C^[251] (**Esquema 33**).

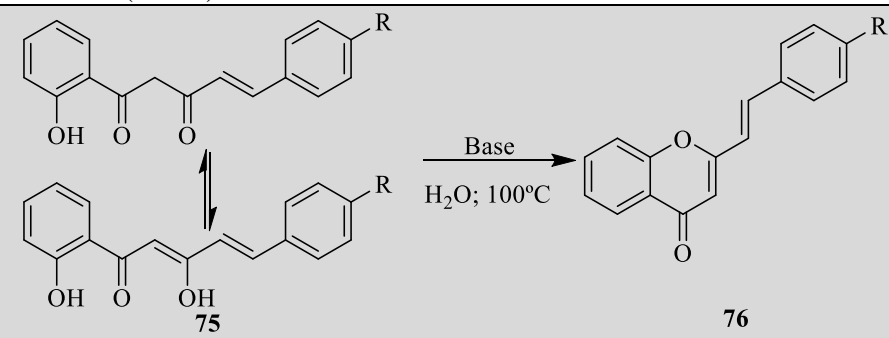
Com o intuito de isolar o produto da reação de ciclodesidratação recorrendo a uma simples filtração por sucção (ou por vácuo), evitando-se assim a utilização das técnicas cromatográficas que são dispendiosas e demoradas, efetuou-se a ciclodesidratação de **75a** numa maior escala (800 mg). Nestas condições o produto **76a** foi obtido com um rendimento de 55% após precipitação no meio reacional por arrefecimento e após o ajuste de pH a 3-4, seguido de uma filtração por sucção e recristalização em etanol (**Tabela 34, entrada 10**). Verificou-se que este protocolo é facilmente escalável e uma vez que as 2-estiril-4*H*-cromen-4-onas (**76a-e**) são insolúveis em água a escalabilidade da reação facilita a precipitação e o isolamento do produto da reação.



Esquema 33. Mecanismo proposto para a formação (*E,E*)-3-cinamoil-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas (**86**).

Para avaliar o efeito da radiação de MO nesta reação realizou-se a ciclodesidratação das 5-*aryl*-1-(2-hidroxifenil)pent-4-eno-1,3-dionas (**75**), sob irradiação com MO, utilizando carbonato de potássio como base (0,5 equiv) e água como solvente, em condições de vaso aberto e fechado. A água é um bom solvente para a síntese assistida MO, devido à sua alta constante dielétrica.^[2b] Assim, estudou-se a reação de ciclodesidratação de **75a** em diferentes condições, variando a temperatura, o tempo de reação e a quantidade de base, e os resultados obtidos estão resumidos na **tabela 35**.

Tabela 35. Ciclodesidratação de 5-aryl-1-(2-hidroxifenil)pent-4-eno-1,3-dionas (**75a-e**) em (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas (**76a-e**) em água, sob irradiação MO, usando condições de refluxo em vaso aberto e vaso fechado (120°C).

					
Entrada	Composto	Tipo de vaso	Base/ equiv	Tempo de reação (min)	Rendimento de 76 (%) ^[a]
1	75a R=H	Aberto	K ₂ CO ₃ / 1,0	10	35
2	75a R=H	Aberto	K ₂ CO ₃ / 0,5	5	54
3	75a R=H	Aberto	K ₂ CO ₃ / 0,5	30	66
4	75b R=OCH ₃	Aberto	K ₂ CO ₃ / 0,5	10	47
5	75b R=OCH ₃	Aberto	K ₂ CO ₃ / 0,5	30	56
6	75c R=Cl	Aberto	K ₂ CO ₃ / 0,5	10	58
7	75c R=Cl	Aberto	K ₂ CO ₃ / 0,5	30	47
8	75d R=CH ₃	Aberto	K ₂ CO ₃ / 0,5	10	45
9	75d R=CH ₃	Aberto	K ₂ CO ₃ / 0,5	30	55
10	75e R=NO ₂	Aberto	K ₂ CO ₃ / 0,5	10	56
11	75e R=NO ₂	Aberto	K ₂ CO ₃ / 0,5	30	38
12	75a R=H	Fechado	K ₂ CO ₃ / 0,5	5	50
13	75a R=H	Fechado	K ₂ CO ₃ / 0,5	30	67
14	75b R=OCH ₃	Fechado	K ₂ CO ₃ / 0,5	30	77
15	75c R=Cl	Fechado	K ₂ CO ₃ / 0,5	10	66
16	75c R=Cl	Fechado	K ₂ CO ₃ / 0,5	15	38
17	75c R=Cl	Fechado	K ₂ CO ₃ / 0,5	30	41
18	75d R=CH ₃	Fechado	K ₂ CO ₃ / 0,5	30	57
19	75e R=NO ₂	Fechado	K ₂ CO ₃ / 0,5	30	27
20	75e R=NO ₂	Fechado	TMAOH / 0,5	10	60

[a] Rendimentos de produto isolado após purificação por cromatografia de camada fina.

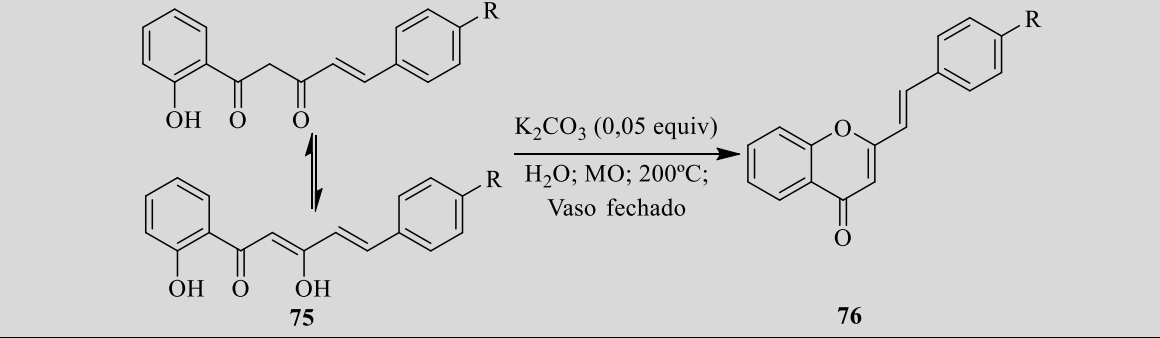
Em condições de vaso aberto (refluxo, 30 minutos), o rendimento da síntese das (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas **76a,b,d** foi de 66%, 56% e 55%, respectivamente (**Tabela 35, entradas 3, 5 e 9**), contudo verifica-se que este tempo de reação não é o adequado para a síntese de (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas com grupos substituintes sacadores de elétrons, tais como **76c,e** (**Tabela 35, entradas 7 e 11**). Nestes casos, foram obtidos melhores rendimentos (58% e 56%, respectivamente) após 10 minutos de irradiação (**Tabela 35, entradas 6 e 10**). Por outro lado, em vaso fechado (a 120°C, 30 minutos), os compostos **76a,b,d** foram obtidos com um rendimento de 67%, 77% e 57% respectivamente (**Tabela 35, entradas 13, 14 e 18**).

Para os compostos **75c,e**, observou-se uma elevada degradação na mistura de reação após 30 minutos em vaso fechado (**Tabela 35, entradas 17 e 19**), mas foram obtidos bons rendimentos (66% e 60%, respectivamente) com apenas 10 minutos de irradiação (**Tabela 35, entradas 15 e 20**). No caso da ciclodesidratação do derivado **75e**, foi utilizado o TMAOH como base e CTF, com o objetivo de melhorar a solubilidade deste composto em água, o que conduziu à formação do composto **76e** com um rendimento de 60% (**Tabela 35, entrada 20**).

Com o intuito de perceber se a reação de ciclodesidratação poderia ocorrer na presença de uma menor quantidade de base, estudou-se a reação de ciclodesidratação em MO em vaso fechado usando apenas 0,05 equiv de K₂CO₃. Numa primeira tentativa efetuou-se a ciclodesidratação de **75a** a 120°C durante 30 minutos, no entanto, o produto pretendido **76a** foi obtido com um rendimento baixo (16%) e recuperou-se cerca de 26% de reagente de partida **75a**. A fim de melhorar o rendimento, repetiu-se a reação a 200°C, durante 30 minutos, tirando partido da utilização dos vasos fechados em MO, que permitem o aquecimento do solvente a temperaturas muito acima do seu ponto de ebulição, e ao mesmo tempo das vantagens do uso da água como solvente a altas temperaturas. Os resultados obtidos estão resumidos na **tabela 36**.

Nestas condições, os compostos **76a-e** foram obtidos com 64% a 75% de rendimento (**Tabela 36**).

Tabela 36. Ciclodesidratação de 5-aryl-1-(2-hidroxifenil)pent-4-eno-1,3-dionas (**75a-e**) a (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas (**76a-e**), com quantidade catalítica de base, em MO (vaso fechado), 200°C.

				
Entrada	Composto	Base/ equiv	Tempo de reação (min.)	Rendimento de 76 (%) ^[a]
1	75a R=H	K ₂ CO ₃ / 0,05	30	65
2	75b R=OCH ₃	K ₂ CO ₃ / 0,05	30	75
3	75c R=Cl	K ₂ CO ₃ / 0,05	30	64
4	75d R=CH ₃	K ₂ CO ₃ / 0,05	30	68
5	75e R=NO ₂	K ₂ CO ₃ / 0,05	30	69

[a] Rendimentos de produto isolados após purificação por cromatografia em camada fina

Comparando os resultados obtidos em AC e em MO, verifica-se que se conseguiu uma redução significativa do tempo de reação, de 2 a 4 h em AC para 10 a 30 minutos em MO. Os resultados obtidos mostram também que é possível utilizar uma quantidade catalítica de base (0,05 equiv), utilizando o aquecimento rápido por MO a uma temperatura substancialmente mais elevada (a 200°C), tirando vantagem da utilização da água em vaso fechado.

Como referido anteriormente as flavonas são o grupo mais proeminente de 4*H*-cromen-4-onas que ocorrem naturalmente; estão presentes numa grande variedade de plantas^[222, 252] e são bem conhecidas pela sua vasta gama de propriedades biológicas, tais como a atividade antibacteriana, antifúngica, antiviral,^[223-224, 240c, 253] anti-inflamatória,^[225] antioxidante,^[254] antialérgica,^[227] hepatoprotetora,^[228, 255] antitrombótica e antitumoral.^[229]

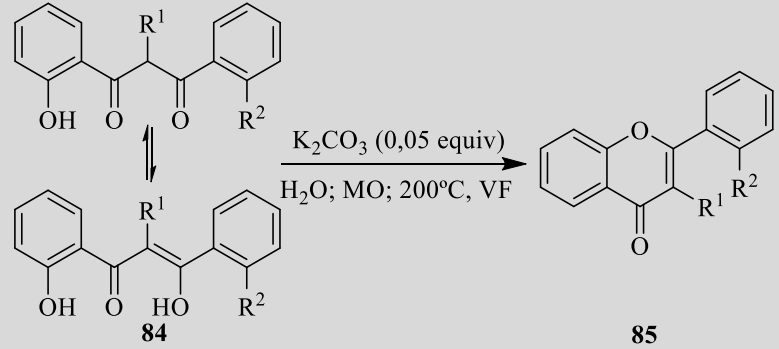
Recentemente, foi relatada uma nova via sintética de flavonas, que consiste num procedimento *one-pot*, através do tratamento de 2'-hidroxiacetofenonas com 3 equiv de cloreto de aroílo e K₂CO₃ em acetona com 1% de água.^[256] Sob estas condições, as flavonas foram obtidas, com produtos maioritários, com um rendimento de 51% a 65% juntamente com 3-aroilflavonas (11% a 23%) que se formam como produto secundário da reação.

Depois de estabelecer as melhores condições para a reação de ciclodesidratação, catalisada por base, das 5-aryl-1-(2-hidroxifenil)pent-4-eno-1,3-dionas (**75a-e**) sob condições de refluxo em AC e irradiação por MO, o estudo foi alargado para a ciclodesidratação de 3-aryl-1-(2-hidroxifenil)propano-1,3-dionas, **84a** e **84b**, para preparar as flavonas **85a** e **85b** (Esquema 32, Tabela 37). Os resultados obtidos encontram-se na tabela 37.

A ciclodesidratação do composto **84a** ocorre com um rendimento excelente (rendimento quantitativo) em ambos os tipos de aquecimento testados nestas condições, AC em refluxo durante 1 h e sob irradiação com MO durante 30 minutos (Tabela 37, entradas 1 e 3). No caso do composto **84b**, a reação foi efetuada apenas sob condições de MO em vaso fechado. Após 15 minutos de irradiação algum material de partida não tinha reagido, enquanto que após 30 minutos a flavona **85b** esperada foi obtida com um rendimento de 45% (Tabela 37, entrada 4).

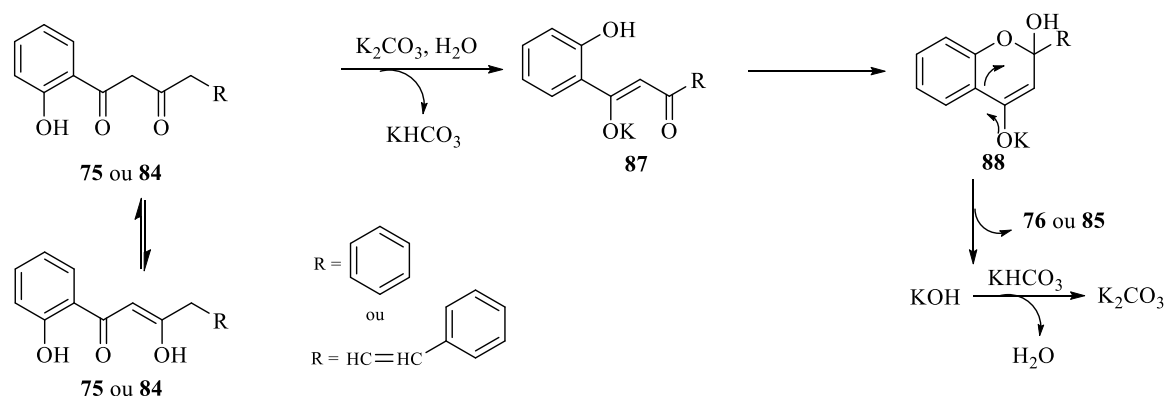
Tentou-se esta reação durante mais tempo (45 minutos), contudo não se observou um aumento do rendimento, mas sim uma maior degradação da mistura reacional. Estes resultados indicam que os substituintes na estrutura da dicetona têm um grande efeito no rendimento da reação de ciclodesidratação.

Tabela 37. Reação de ciclodesidratação das 3-aryl-1-(2-hidroxifenil)propano-1,3-dionas (**84a,b**) nas flavonas (**85a,b**), sob AC e MO em vaso fechado, a 200°C.

				
Entrada	R	Método de Aquecimento	Tempo de reação (min)	Rendimento de 85 (%) ^[a]
1	84a R ¹ = CH ₃ , R ² = H	Parafina	60	Quantitativo
2	84a R ¹ = CH ₃ , R ² = H	MO	15	70
3	84a R ¹ = CH ₃ , R ² = H	MO	30	Quantitativo
4	84b R ¹ = H, R ² = OBn	MO	30	45
5	84b R ¹ = H, R ² = OBn	MO	45	46

[a] Rendimentos do produto isolado após purificação por cromatografia em camada fina.

Um mecanismo plausível para a formação das 2-estiril-4*H*-cromen-4-onas (**76a-e**), e das flavonas (**85a,b**), sob as condições experimentais descritas, é proposto no **esquema 34**.



Esquema 34. Possível mecanismo para a ciclodesidratação catalisada por base de β-dicetonas **75a-e** e **84a,b**, em água.

Como referido no início deste capítulo, a ciclodesidratação das β-dicetonas **75a-e** não foi muito explorada usando o AO, contudo foram efetuados alguns ensaios preliminares em AO, em água a refluxo, usando 0,5 equiv de base (K_2CO_3). O objetivo deste estudo foi comparar os resultados obtidos nos três métodos de aquecimento, AC, MO e AO, à mesma temperatura. Os resultados obtidos com AO estão apresentados na **tabela 38**.

Tabela 38. Reação de ciclodesidratação de 5-aryl-1-(2-hidroxifenil)pent-4-eno-1,3-dionas (**75a-c,e**) em (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas (**76a-c,e**) em AO.

Entrada	R	Base/ equiv	Tempo de reação (min.)	Rendimento de 76 (%) ^[a]
1	75a R=H	K_2CO_3 / 0,5	10	43
2	75a R=H	K_2CO_3 / 0,5	30	55
3	75b R=OCH ₃	K_2CO_3 / 0,5	30	50
4	75c R=Cl	K_2CO_3 / 0,5	30	31
5	75e R=NO ₂	K_2CO_3 / 0,5	10	29

[a] Rendimentos do produto isolado após purificação por cromatografia em camada fina

Os rendimentos obtidos em AO não foram melhores do que em aquecimento com MO, com a mesma quantidade de base (0,5 equiv). Contudo, estes resultados em AO são ainda muito preliminares, em alguns casos são resultados de apenas uma experiência, pelo que futuramente serão efetuadas experiências com vista à otimização das condições da reação em AO.

A pureza dos compostos obtidos foi determinada através da sua caracterização estrutural por RMN de ^1H e determinação do ponto de fusão e comparação com os valores reportados na literatura. Em alguns casos observaram-se diferenças em relação aos valores dos pontos de fusão encontrados na literatura para os mesmos compostos, assim decidiu-se fazer uma tabela comparativa para mostrar estes resultados (**Tabelas 39 e 40**).

Tabela 39. Rendimentos e pontos de fusão das (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas (**76a-e**).

Composto	R	Rendimento	Ponto de fusão (°C)	Ponto de fusão da Lit. ^[257]
76a	H	67	136-137	133-134
76b	OCH ₃	77	125-126	139-140 ^[a]
76c	Cl	70	218-219	224-226
76d	CH ₃	70	158-159	159-160
76e	NO ₂	60	276-278	282-283

[a] Este composto foi sintetizado e caracterizado três vezes. Os dados de RMN provam a estrutura e o ponto de fusão determinado foi o mesmo nas três medições.

Tabela 40. Rendimentos e pontos de fusão das flavonas **85a** e **85b**.

Composto	R ¹	R ²	Rendimento	Ponto de fusão (°C)	Ponto de fusão da Lit. ^[258]
85a	CH ₃	H	Quantitativo	73-74	110-112 ^[a]
85b	H	OBn	46	82-84	82-83

[a] Este composto foi sintetizado e caracterizado três vezes. Os dados de RMN provam a estrutura e o ponto de fusão determinado foi o mesmo nas três medições.

Este trabalho permitiu o estabelecimento de uma nova metodologia para a reação de ciclodesidratação de β -dicetonas apropriadas para preparar uma variedade de (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas e flavonas em bons rendimentos [(60% a 77%) e (46% e rendimento quantitativo), respetivamente]. Comparando com os rendimentos obtidos utilizando os métodos habituais (69% a 94%),^[2b, 256] os rendimentos obtidos neste trabalho, através desta metodologia são semelhantes, assim como a pureza dos compostos.

Por outro lado, considerando os princípios da química verde, a utilização de água como solvente, em substituição de um solvente orgânico, leva a um progresso notável no desenvolvimento de uma metodologia de baixo custo, segura, limpa e ambientalmente benigna para a reação de ciclodesidratação de dicetonas para preparar uma variedade de flavonas e (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas com rendimentos moderados a muito bons. Outra vantagem deste procedimento é a fácil escalabilidade da reação. Usando as condições descritas anteriormente, mas com maior quantidade do reagente de partida (800 mg), a reação é terminada pela adição de ácido até pH 3-4, o produto precipita, uma vez que não é solúvel em água, e, em seguida, pode ser facilmente removido por filtração. Obteve-se o produto puro, após recristalização em etanol.

6. Conclusões e Perspetivas futuras

Ao longo deste trabalho foi desenhado, construído e testado um reator de AO para síntese química, especialmente para síntese orgânica. Durante o teste de funcionamento do reator foram identificados e avaliados alguns parâmetros importantes para o seu funcionamento em síntese orgânica, nomeadamente a frequência a utilizar, o tipo de onda e a dimensão apropriada dos vasos reacionais, tendo-se construído vasos de diferentes capacidades 50 mL e 10 mL. O sistema de medição de temperatura também sofreu alterações no decurso do trabalho. Inicialmente usou-se uma PT100 que veio a ser substituída por um termopar tipo J.

Para validar a aplicação deste método de aquecimento às reações químicas, foram escolhidas quatro reações modelo já descritas na literatura (reação de Diels-Alder, *N*-alquilação, substituição nucleofílica e reação de Suzuki-Miyaura), consideradas reações importantes em síntese orgânica. Estas reações foram efetuadas em água usando AC, MO e AO para comparar os resultados obtidos usando os três métodos de aquecimento. Concluiu-se que o AO é comparável e em alguns casos até proporcionou melhores resultados que o MO. O reator de AO permite um aquecimento rápido e uniforme da mistura reacional e um aumento da mobilidade das espécies carregadas existentes em solução permitindo obter melhores rendimentos e os tempos de reação são mais curtos.

Depois do funcionamento do reator ter sido testado e de se ter validado a sua aplicação em síntese orgânica, foram desenvolvidas novas metodologias de síntese mais sustentáveis, de diferentes compostos heterocíclicos, usando este reator e método de aquecimento. Deu-se particular interesse ao estudo de reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio. Deste modo, foram desenvolvidas novas metodologias de síntese de 3-arilquinolin-4(1*H*)-onas, através da reação de Suzuki-Miyaura da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona com ácidos borónicos, e de 3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas, por reação de Heck da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona com estirenos. Estes compostos foram escolhidos devido às suas potenciais aplicações biológicas. As metodologias desenvolvidas são sustentáveis, uma vez que usam água como solvente em condições de transferência de fase e um método de aquecimento mais eficiente. Demonstrou-se que estas reações de acoplamento podem ser efetuadas na presença de quantidades muito pequenas de catalisador de paládio [0,5 mol % de Pd(OAc)₂] e que o catalisador de transferência de fase facilita a solubilização da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona em meio aquoso e leva a melhores rendimentos da reação.

O uso do AO nestas reações permitiu melhorias significativas na síntese destes compostos quando comparado com outras metodologias já descritas. A elevada velocidade de aquecimento inicial e o facto de a energia térmica ser gerada no interior da mistura reacional parecem ser cruciais para a eficiência destas transformações e promovem a deposição de catalisador de paládio na superfície dos eléctrodos, permitindo a sua reutilização durante pelo menos seis ciclos consecutivos sem perda significativa da sua eficiência catalítica, como foi demonstrado na reação de Suzuki-Miyaura. Concluiu-se que utilizando o reator de AO, estas reações de acoplamento ocorrem em água, na ausência de ligando, com rendimentos bons a excelentes e em tempos de reação mais curtos. A possibilidade de usar diferentes substratos (vários ácidos borónicos, estirenos e acrilatos), a facilidade de execução e praticabilidade, a possibilidade de reutilizar o catalisador e até mesmo o solvente (H₂O), tornam estas metodologias ambiental e economicamente vantajosas em relação a outras metodologias existentes para a síntese destes compostos.

Foi ainda desenvolvida uma metodologia de síntese de 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-dihidropiridinas através da condensação *one-pot* de imidazolilcarboxaldeídos com acetoacetato de metilo e acetato de amónio (reação de Hantzsch), usando PEG como solvente. Foram usados dois tipos de PEG, PEG-200 e PEG-400. Devido à baixa condutividade do meio reacional foi necessário adicionar água ao PEG (12% v/v) para aumentar a condutividade do meio uma vez que o acetato de amónio é mais solúvel em água. Usando como solvente uma mistura de PEG-200:H₂O (12% v/v), as 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-dihidropiridinas foram obtidas com bons rendimentos (50-83%) e em tempos de reação muito curtos. Deste modo, explorou-se a utilização do PEG no AO e foi possível concluir que este solvente considerado benigno ou “verde” também pode ser usado em AO com segurança.

Efetuuou-se ainda a condensação da 3-formil-4*H*-cromen-4-ona com o acetoacetato de metilo e o acetato de amónio em AO usando água e PEG:H₂O (12% v/v) como solventes. Para além dos produtos esperados, tendo em conta os resultados já reportados na literatura para esta reação, foi identificado um novo produto a 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5*H*-cromen[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato de metilo que foi obtida com rendimento moderado e apenas quando se usou o AO. Tanto quanto sabemos, este produto nunca foi isolado neste tipo de reações quando efetuadas em condições de AC. Embora sejam ainda resultados preliminares, estes resultados abrem portas para uma investigação futura sobre o efeito do

AO nesta reação. Além disso, serão usadas outras 3-formil-4*H*-cromen-4-onas substituídas como precursores com vista à síntese de uma quimioteca deste tipo de compostos.

Foi desenvolvida uma metodologia de síntese de (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas e flavonas em água, com bons rendimentos, (67%–75%) e (46% a quantitativo), respetivamente, a partir de β -dicetonas, [5-*aril*-1-(2-hidroxifenil)pent-4-eno-1,3-dionas e 3-*aril*-1-(2-hidroxifenil)propano-1,3-dionas], através de uma reação de ciclodesidratação catalizada por base. As reações foram efetuadas usando AC, MO em vaso aberto e em vaso fechado e AO para estabelecer a comparação entre os três métodos de aquecimento. Estes rendimentos são similares aos reportados para outras metodologias de síntese destes compostos descritas na literatura (69-94%). O uso da água como solvente proporciona vantagens ambientais e económicas e facilita o isolamento e purificação dos produtos quando comparada com o DMSO que é o solvente vulgarmente usado nesta reação de ciclodesidratação. Por exemplo, a (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-ona foi isolada com elevada pureza por filtração seguida de uma recristalização em etanol quando a reação foi efetuada usando 800 mg da dicetona apropriada em condições de aquecimento clássico. As condições reacionais usadas facilitam o escalamento da reação, sendo esta uma metodologia barata, segura e mais amiga do ambiente. Os resultados obtidos para as reações de ciclodesidratação de algumas β -dicetonas em AO são ainda preliminares e carecem de otimização, contudo em alguns casos os rendimentos obtidos e o tempo de reação são comparáveis com os resultados obtidos em MO em vaso aberto.

A maior parte das reações estudadas neste trabalho foi efetuada usando água como solvente e à temperatura de refluxo desta. Neste caso a temperatura da reação, à pressão atmosférica não ultrapassa o ponto de ebulição do solvente, sendo fácil de controlar. Quando foi utilizado outro solvente como o PEG, foi mais difícil controlar a temperatura (no protótipo atual do reator de AO), contudo o aumento ou a diminuição da voltagem, com resultados praticamente imediatos, permite controlar o aquecimento do meio reacional. Comparando o AO com o AC verifica-se que no AC há maiores variações de temperatura no sistema reacional uma vez que este é aquecido através de transferência de calor do exterior (placa de aquecimento) para o interior da mistura reacional e, portanto, haverá sempre discrepâncias de temperatura no sistema mesmo que este seja muito bem agitado. Em comparação com o AO, sabe-se que em MO é mais difícil aquecer maiores volumes de

reação, uma vez que a capacidade de penetração da radiação MO é limitada e a baixa eficiência do magnetron na conversão da energia elétrica em energia de micro-ondas leva a que a eficiência deste processo seja baixa e existam perdas de energia significativas. Além disso, o AO apresenta uma maior faixa de frequências aplicáveis, uma vez que o MO tem limitações de frequência para que não haja interferência com outras tecnologias (radares e comunicações).

Após a realização deste trabalho conclui-se que o AO é um método de aquecimento que apresenta vantagens interessantes para aplicação em síntese orgânica. Proporciona um aquecimento rápido e uniforme do meio reacional, o que pode minimizar a degradação da mistura reacional contribuindo para um melhor rendimento e tempos de reação mais curtos. Tem uma baixa inércia térmica uma vez que o calor é gerado no interior do meio a aquecer, por transformação da energia elétrica em energia térmica. É ideal para transformações em meio aquoso, mas outros solventes como o PEG, os líquidos iônicos e até mesmo misturas de solvente orgânico e água como, por exemplo, DMF:H₂O também podem ser usados. A simplicidade do design, o custo do reator, a baixa capacidade calorífica e a inércia térmica do AO são vantagens importantes deste processo. Ainda a possibilidade de monitorização visual e adição de reagentes durante a reação, o que na maioria dos micro-ondas de cavidade fechada não é possível, ou só poderá ser conseguida recorrendo a métodos de observação indiretos (por exemplo, uma câmara), no caso da monitorização visual, torna a utilização do AO uma opção altamente vantajosa e versátil para a síntese orgânica, especialmente em água. Além disso, no processo do AO a transferência de energia depende da impedância elétrica do meio e da tensão aplicada. O processo de AO tem um enorme potencial para aumentar a eficiência das reações, tem vantagens económicas claras e é ambientalmente sustentável.

A principal desvantagem do AO prende-se com a dificuldade em aquecer meios não condutores ou com baixa condutividade elétrica, mas esta dificuldade pode muitas vezes ser contornada mediante a adição de uma pequena quantidade de um sal, como por exemplo, o cloreto de sódio (desde que este não interfira com a reação a efetuar) ou escolhendo um solvente que seja naturalmente condutor como, por exemplo, os líquidos iônicos.

Assim, o AO poderá ser no futuro um método de aquecimento com larga aplicação em síntese orgânica. O desconhecimento do uso desta tecnologia nesta área é ainda uma grande limitação e, por isso, são necessários mais estudos não só para entender melhor os efeitos

deste tipo de aquecimento nas reações químicas, mas também para tornar a tecnologia mais conhecida para a comunidade científica e divulgar as suas atuais e potenciais aplicações em síntese orgânica.

Perspetivas futuras

Dando continuidade ao trabalho já iniciado pretende-se estudar a reação de Hantzsch de outras 3-formil-4*H*-cromen-4-onas com vista à síntese de quimiotecas de compostos do tipo 4-(4-oxo-4*H*-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina, 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metilnicotinato de metilo e 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5*H*-cromen[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato de metilo, com características estruturais, nomeadamente com grupos hidroxilo e carboxilo livres, que os tornam potencialmente bioativos e com grande interesse para posterior funcionalização e estudos de estrutura-atividade biológica.

Por outro lado, o facto de se ter observado pela primeira vez a formação do 5-imino-2-metil-1,10a-di-hidro-5*H*-cromen[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato de metilo em AO, leva a que no futuro se pretenda estudar os efeitos do AO e de parâmetros deste tipo de aquecimento, tais como a frequência e o tipo de onda, usando esta reação como modelo.

Tendo em conta os efeitos do AO nas reações químicas, que foram observados ao longo deste trabalho, pretende-se futuramente estudar outros tipos de reações, nomeadamente outras reações multicomponente, dada a importância deste tipo de reações no contexto da química sustentável, com vista à otimização de metodologias já existentes e ao desenvolvimento de novas metodologias de síntese baseadas neste método de aquecimento.

Está em construção um reator de aquecimento ôhmico para reações em modo contínuo que irá funcionar de modo diferencial para permitir a comparação direta entre o AC e o AO e explorar os efeitos do AO nas propriedades de transporte e polarização do meio reacional, em diferentes frequências, e do tipo de onda. O estudo da reação modelo supramencionada e de outras reações multicomponente neste reator em modo contínuo permitirá tirar conclusões acerca da existência de efeitos eletroquímicos ou outros efeitos específicos do AO nas reações químicas.

A atividade biológica dos compostos obtidos nestas reações será posteriormente avaliada, dando-se particular ênfase ao estudo das atividades antioxidante e antitumoral.

7. Parte Experimental

7.1. Reagentes, solventes, sílicas e equipamentos utilizados

Os reagentes comerciais foram usados sem qualquer purificação prévia.

Os solventes utilizados nas transformações estudadas e nas purificações efetuadas eram analiticamente puros ou foram sempre que necessários purificados por destilação. O tetra-hidrofurano (THF) foi seco por aquecimento a refluxo sobre sódio metálico e na presença de benzofenona até adquirir coloração azul e destilado em seguida.

A evolução das reações foi seguida por cromatografia em camada fina (TLC) utilizando folhas plastificadas (20 x 20 cm), revestidas de sílica gel 60 F254 da Merck.

As purificações por cromatografia em camada fina preparativa foram efetuadas com placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas com uma camada de sílica gel 60 GF₂₅₄ da Merck, ou sílica gel NHR/UV254 da Macharey Nigel, com uma espessura de 0,5 mm. As placas foram observadas à luz ultravioleta, a λ 254 e/ou 366 nm.

As purificações por cromatografia em coluna foram efetuadas utilizando sílica gel 60, da Merck, de granulometria 70-230 mesh.

Os eluentes usados nas purificações por cromatografia são referidos em cada caso, mencionando-se também a proporção volumétrica dos vários componentes no caso de misturas de eluentes.

Os pontos de fusão foram determinados num aparelho Büchi Melting Point B-540 e não foram corrigidos.

Os espectros de RMN foram registados em espectralómetros de RMN Bruker Avance de 300 ou 500 MHz [300,13 MHz (¹H), 75,47 MHz (¹³C) ou a 500,13 MHz (¹H), 125,77 MHz (¹³C)] usando TMS como padrão interno. Os espectros foram obtidos à temperatura ambiente usando DMSO-d₆ ou CDCl₃ como solvente, se nada for indicado em contrário. Os desvios químicos (δ) são apresentados em ppm relativamente ao TMS.

Nas caracterizações por RMN de ¹H indica-se além do desvio químico (δ , ppm), a multiplicidade dos sinais e as respetivas constantes de acoplamento (J , Hz).⁴ O assinalamento inequívoco das ressonâncias de prótons e carbonos foram efetuados com

⁴ Em alguns compostos a numeração dos prótons e carbonos da estrutura não está de acordo com o nome atribuído ao composto. No entanto, a numeração atribuída foi a que permitiu a comparação dos sinais em RMN dos compostos entre si, de um modo mais simples.

recurso a técnicas bidimensionais de HSQC, HMBC. A estereoquímica dos compostos, quando necessário, foi estabelecida recorrendo à técnica de NOESY.

Os espectros de massa de alta resolução por impacto eletrónico [EMAR-(EI⁺)] foram obtidos num espectrómetro VG Autospec M operando a 70 eV. Estes espectros foram efetuados pelo CACTI, na Universidade de Vigo.

Alguns espectros de massa e de massa de alta resolução por ionização de electrospray [EM-(ESI⁺)] e [EMAR-(ESI⁺)], respetivamente, foram obtidos utilizando um espectrómetro de massa microTof (focus). Os iões foram gerados utilizando uma fonte Apollo II (ESI) e a ionização por electrospray foi efetuada utilizando uma voltagem na agulha de 4500 V e a voltagem do cone do capilar foi de 100 a 150 V. Estes espectros foram efetuados pelo CACTI, na Universidade de Vigo. Outros espectros de massa de alta resolução [EMAR-(ESI⁺)] foram obtidos utilizando um espectrómetro de massa LTQ Orbitrap XL (Thermo Fischer Scientific, Bremen, Alemanha), controlada por LTQ Tune 2.5.5 e Xcalibur 2.1.0. A voltagem capilar da ionização por electrospray (ESI) foi definida para 3100V. A temperatura capilar foi de 275°C. A taxa de fluxo de gás (nitrogénio) foi definida como 5 (unidade arbitrária, tal como previsto pelas configurações do software). Estes espectros foram efetuados pelo grupo de espetrometria de massa da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto. Os dados obtidos a partir dos espectros de massa são apresentados em termos da razão massa/carga dos iões correspondentes e entre parêntesis a intensidade relativa.

As reações assistidas por MO foram realizadas num aparelho CEM Discovery Labmate circular de cavidade monomodo (300 W de potência máxima de magnetron) da CEM Corporation. As reações foram realizadas em vaso aberto usando um balão de fundo redondo de 50 mL contendo a mistura reacional e equipado com um condensador. No caso das experiências realizadas em vaso fechado foram usados vasos de 10 mL selados e foram definidos 100 psi de pressão como o limite de operação em condições de segurança.

Para as experiências realizadas em banho de óleo (parafina) sob condições de refluxo, foi usado um balão de fundo redondo de 50 mL que foi imerso no banho antes do aquecimento começar.

Para as experiências realizadas em AO no reator de 50 mL, colocou-se a mistura reacional no reator e este foi fechado e a mistura aquecida até à temperatura indicada na descrição da reação. Para um volume de 25 mL de mistura reacional a altura dos elétrodos imersa é de 20 mm e a distância entre os elétrodos é 23 mm.

Para as experiências realizadas em AO no reator de 10 mL, colocou-se a mistura reacional no reator e este foi fechado e a mistura aquecida até à temperatura indicada na descrição da reação. Para 4 ml de mistura de reação, a altura de eletrodos imersos no meio reacional foi 9 mm, e a distância entre os eletrodos é de 10 mm.

Nos dois tipos de reator usados no AO, as medições de temperatura foram sempre realizadas utilizando um termopar do tipo J situado no interior do reator e os eletrodos usados são de aço inox 316.

Para todos os métodos de aquecimento: clássico e ôhmico, foi utilizada agitação magnética no modo de velocidade média correspondente a 700 rpm (indicação na placa de aquecimento). No MO também foi selecionada a velocidade de agitação média.

7.2. Teste de funcionamento do reator e “proof-of-concept”

7.2.1. Reação de cicloadição de Diels-Alder do 9-(hidroximetil)antraceno com o fumarato de dietilo

No reator de aquecimento ôhmico juntou-se 9-(hidroximetil)antraceno **6** (32 mg, 0,154 mmol) e fumarato de dietilo **7** (150 µL, 0,922 mmol) em água destilada (4 mL), com a quantidade de sal apropriada, dependendo do sal usado e da concentração pretendida. Fez-se reagir durante 1 hora em refluxo e após este período, extraiu-se a fase aquosa com clorofórmio (3 x 20 mL), evaporou-se à secura sob vácuo e analisou-se a mistura reacional por RMN sem purificações adicionais. Calculou-se a percentagem de conversão e os resultados estão resumidos nas **tabelas 6 e 7** (Capítulo 2, pág. 40 e 43).

7.2.2. Reação de cicloadição de Diels-Alder do 9-(hidroximetil)antraceno com a *N*-metilmaleimida

Uma mistura de 9-(hidroximetil)antraceno **6** (32 mg; 0,156 mmol) e *N*-metilmaleimida **9** (52 mg; 0,468 mmol; 3 equiv) em 25 mL de água foi aquecida a refluxo, utilizando os métodos e as condições resumidas na Tabela 7. Depois de a mistura reacional arrefecer à temperatura ambiente, foi deixada em gelo durante 3-4 horas, para permitir a cristalização completa do cicloaduto **10**. O sólido foi filtrado, lavado com água gelada e seco sob vácuo. O produto **10** foi obtido puro (apresentam-se os RMN de ^1H e de ^{13}C nas **figuras A3 e A4**, dos **anexos**) com os rendimentos descritos na **tabela 9** (Capítulo 2, pág. 50).

7.2.3. Reação de substituição nucleofílica do 2,4-dinitrofluorobenzeno com glicina

O 2,4-dinitrofluorobenzeno **11** (0,50 mL; 3,76 mmol) foi adicionado a uma mistura de glicina **7** (282 mg, 3,74 mmol) e bicarbonato de sódio (630 mg, 7,50 mmol, 2 equiv) em água (25 mL) e a mistura foi submetida a refluxo usando os métodos e condições resumidas na Tabela 8. O produto desejado precipitou depois a adição de algumas gotas de HCl (2 N) à mistura reacional. O sólido obtido *N*-arilado foi recolhido após filtração sob vácuo e lavado com água (2 x 12 mL) dando origem ao composto puro **13** (apresentam-se os RMN de ^1H e

de ^{13}C nas **figuras A5 e A6**, dos **anexos**) com os rendimentos descritos na **tabela 10** (Capítulo 2, pág. 51).

7.2.4. Reação de *N*-alquilação da piperidina com o cloreto de benzilo

Uma mistura de cloreto de benzilo **14** (1,31 mL, 11,4 mmol), piperidina **15** (1,12 mL, 11,4 mmol) e hidróxido de sódio (200 mg; 5 mmol) em 25 mL de água destilada foi aquecida a refluxo, utilizando os métodos e as condições resumidas na Tabela 9. Após se ter dado a reação como completa (a reação foi monitorizada por TLC), o produto foi extraído com acetato de etilo (3×25 mL) e purificado por cromatografia em coluna tendo-se usado uma mistura de hexano/acetato de etilo (4:1) como eluente. O produto **16** foi obtido puro (apresentam-se os RMN de ^1H e de ^{13}C nas **figuras A7 e A8**, dos **anexos**) com os rendimentos descritos na **tabela 11** (Capítulo 2, pág. 52).

7.2.5. Reação de acoplamento-cruzado de Suzuki-Miyaura da 1-(4-bromofenil)etanona com o ácido fenilborónico

Uma mistura de 1-(4-bromofenil)etanona **17** (1,990 g, 10 mmol), ácido fenilborónico **18** (1,586 g, 13 mmol), carbonato de sódio (403 mg, 3,8 mmol), brometo de tetrabutylamónio (TBAB) (322 mg, 1 mmol) e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8,98 mg, $3,97 \times 10^{-2}$ mmol) em 25 mL de água, foi aquecida a refluxo, utilizando os métodos e as condições resumidas na Tabela 10. O produto **19** foi obtido puro (apresentam-se os RMN de ^1H e de ^{13}C nas **figuras A10 e A11**, dos **anexos**) após cristalização com 2-propanol com os rendimentos descritos na **tabela 12** (Capítulo 2, pág. 53).

7.3. Reações de acoplamento-cruzado catalisadas por paládio em aquecimento ôhmico: síntese de reagentes de partida e de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas e (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas

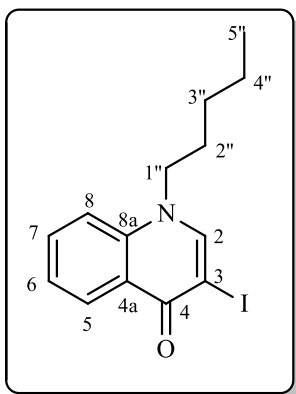
7.3.1. Síntese da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona

A 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**42**) foi preparada seguindo o método descrito na literatura^[91b, 156] com um rendimento de 87%, ou usando 20 equivalentes de iodeto de metilo e 1 equivalente de hidreto de sódio em THF seco com um rendimento de 98%.

7.3.2. Síntese da 3-iodo-1-pentilquinolin-4(1*H*)-ona

Uma mistura de 3-iodo-quinolin-4(1*H*)-ona (**41**) (125,2 mg, 0,44 mmol), iodeto de pentilo (0,14 mL, 1,07 mmol), carbonato de potássio (127,8 mg, 0,92 mmol), TBAB (15,2 mg, 0,047 mmol) e H₂O (4 mL) foi aquecida a refluxo no reator ôhmico^[54, 59] de 10 mL de capacidade, durante 30 minutos. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura aquosa foi extraída com acetato de etilo (4 x 10 mL) e a fração orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. A mistura obtida foi purificada por TLC preparativa, usando acetato de etilo/hexano (3:2) como eluente. Foram isolados dois produtos: a 3-iodo-1-pentilquinolin-4(1*H*)-ona (**44**) como o produto maioritário (62%) e a 3-iodo-4-pentiloxiquinolona (**45**) como produto secundário (17%).

3-Iodo-1-pentilquinolin-4(1*H*)-ona (44**):** η = 62% (93,1 mg), sólido amarelo, p.f. 117-118°C



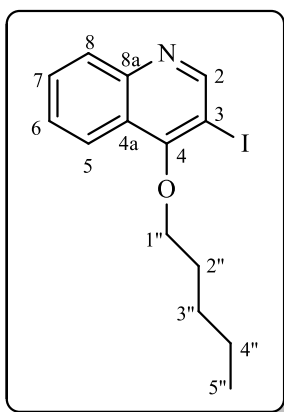
RMN de ¹H (300,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ_{H} 0,84 (t, 3 H, CH₃, *J* 6,8 Hz); 1,13- 1,33 (m, 2 H, H-3', 4'); 1,67-1,76 (m, 1 H, H-2'); 4,29 (t, 1 H, H-1', *J* 7,4 Hz); 7,42-7,47 (m, 1 H, H-6); 7,74-7,80 (m, 2 H, H-7,8); 8,20 (d, 1 H, H-5, *J* 7,9 Hz); 8,66 (s, 1 H, H-2) ppm.

RMN de ¹³C (125,77 MHz, DMSO-*d*₆): δ_{C} 13,9 (C-5'); 21,8 (C-4'); 28,0 (C-3'); 28,3 (C-2'); 52,0 (C-1'); 80,4 (C-3); 117,0 (C-8); 123,3 (C-8a); 124,3 (C-6); 126,4 (C-5); 132,3 (C-7); 139,0 (C-4a); 149,0 (C-2); 172,7 (C-4) ppm.

EM-IE⁺ *m/z* (%): 341 (M⁺, 74), 285 (6), 284 [(M-C₄H₉)⁺, 100], 271 (10), 158 (6), 144 (10).

EMAR-IE *m/z*: calculado para (C₁₄H₁₆NOI) (M⁺): 341,0277; encontrado: 341,0275.

3-Iodo-4-pentiloxiquinolina (45): η = 17% (25,5 mg), óleo amarelo escuro.



RMN de ^1H (300,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 0,93 (t, 3 H, CH_3 , J 7,2 Hz); 1,34-1,59 (m, 2 H, H-3',4'); 1,92 (quinteto, 1 H, H-2', J 6,6 Hz); 4,14 (t, 1 H, H-1', J 6,6 Hz); 7,67 (ddd, 1 H, H-6, J 8,3; 6,9; 1,1 Hz); 7,82 (ddd, 1 H, H-7, J 8,3; 6,9; 1,3 Hz); 8,04 (d, 1 H, H-8, J 8,3 Hz); 8,08 (dd, 1 H, H-5, J 8,3; 1,3 Hz); 9,06 (s, 1 H, H-2) ppm.

RMN de ^{13}C (125,77 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 14,0 (C-5'); 22,0 (C-4'); 27,7 (C-3'); 29,5 (C-2'); 74,9 (C-1'); 86,1 (C-3); 121,8 (C-5); 124,4 (C-4a); 127,4 (C-6); 129,2 (C-8); 130,4 (C-7); 149,0 (C-8a); 157,6

(C-2); 162,6 (C-4) ppm.

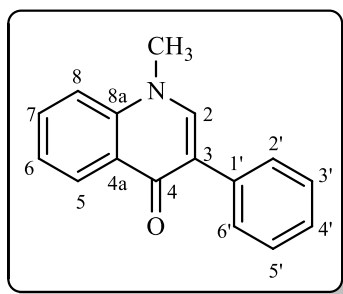
EM-IE $^+$ m/z (%): 341 (M^+ , 85); 285 (11); 284 [$(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9)^+$, 100]; 255 (4); 236 (5); 214 [$(\text{M}-\text{I})^+$, 4]; 144 (8).

EMAR-IE m/z : calculado para ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NOI}$) (M^+): 341,0277; encontrado: 341,0279.

7.3.3. Síntese de 3-aryl-1-metilquinolin-4(1H)-onas através da reação de Suzuki-Miyaura

Uma mistura de 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**42**) (80 mg, 0,28 mmol), ácido arilborônico apropriado (**18**) (0,42 mmol), base (30 mg, 0,28 mmol), brometo de tetrabutilamônio (TBAB) (9,0 mg, 0,028 mmol) e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,15 mg, 0,014 mmol) em água (4 mL) foi aquecida a refluxo em AO, utilizando as condições resumidas na **tabela 16** (Capítulo 3, pág. 77). As 3-aryl-1-metilquinolin-4(1H)-onas **46** pretendidas foram isoladas, após purificação por TLC preparativa usando acetato de etilo/hexano (3:2) como eluente, com rendimentos entre 20-86%.

3-Fenil-1-metilquinolin-4(1H)-ona (46a): η = 86% (56,7 mg), sólido branco, p.f. 120-121°C.



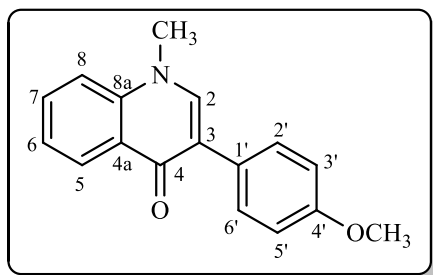
RMN de ^1H (300,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 3,91 (s, 3 H, N- CH_3); 7,29 (tt, 1H, H-4', J 7,3; 1,3 Hz); 7,40 (d, 2 H, H-3', 5', J 7,3 Hz); 7,37-7,46 (m, 1 H, H-6); 7,68 (d, 1 H, H-8, J 8,3 Hz); 7,74 (d, 2H, H-2', 6', J 7,3 Hz); 7,76-7,79 (m, 1H, H-7); 8,30 (s, 1H, H-2); 8,30 (dd, 1 H, H-5, J 8,1; 1,4 Hz) ppm. **RMN**

de ^{13}C (75,47 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 40,1 (N- CH_3); 116,6 (C-8), 119,6 (C-3); 123,5 (C-6); 126,2 (C-5); 126,5 (C-4'); 126,7 (C-4a); 127,9 (C-2',6'); 128,4 (C-3',5'); 131,9 (C-7); 135,9 (C-1'); 139,9 (C-8a); 143,0 (C-2); 174,2 (C-4) ppm.

EM-IE $^+$ m/z (%): 235 (M^+ , 41); 234 [$(\text{M}-\text{H})^+$, 100]; 165 (6); 145 (10).

EMAR-IE: calculado para ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$) (M^+): 235,0997; encontrado: 235,0995.

1-Metil-3-(4-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (46b): η = 83% (61,6 mg), sólido branco, p.f. 155-156°C.



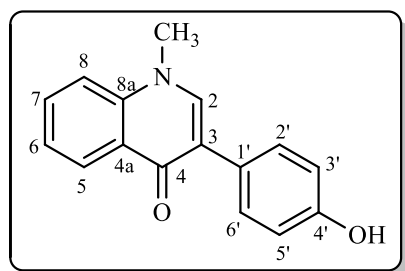
RMN de ^1H (300,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 3,78 (s, 3 H, O- CH_3); 3,90 (s, 3 H, N- CH_3); 6,96 (d, 2 H, H-3',5', J 8,9 Hz); 7,42 (ddd, 1 H, H-6, J 8,0, 6,9, 1,0 Hz); 7,66-7,68 (m, 1 H, H-8); 7,68 (d, 2 H, H-2',6', J 8,9 Hz); 7,74 (ddd, 1 H, H-7, J 9,3, 6,9, 1,5 Hz); 8,24 (s, 1 H, H-2);

8,30 (dd, 1 H, H-5, J 8,0, 1,5 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C** (125,77 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 40,0 (N CH_3); 55,0 (O CH_3); 113,3 (C-3',5'); 116,5 (C-8); 119,4 (C-3); 123,3 (C-6); 126,1 (C-5); 126,5 (C-4a); 128,1 (C-1'); 129,4 (C-2',6'); 131,8 (C-7); 139,7 (C-8a); 143,3 (C-2); 158,0 (C-4'); 174,3 (C-4) ppm.

EM-IE $^+$ m/z (%): 265 (M^+ , 100); 264 [$(\text{M}-\text{H})^+$, 71]; 251 (6); 250 [$(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 36]; 249 (8); 235 (4); 222 (19).

EMAR-IE: calculado para ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$) (M^+): 265,1103; encontrado: 265,1101.

3-(4-Hidroxifenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (46c): η = 83% (58,4 mg), sólido branco, p.f. 296-297°C.



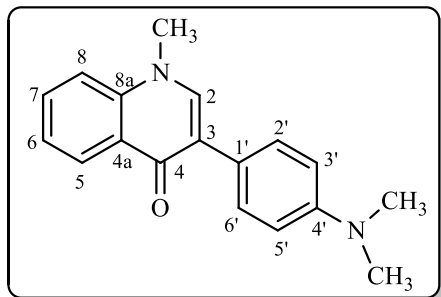
RMN de ^1H (300,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 3,88 (s, 3 H, N- CH_3); 6,79 (d, 2 H, H-3',5', J 7,4 Hz); 7,40 (ddd, 1 H, H-6, J 8,0; 6,8; 0,9 Hz); 7,53 (d, 2 H, H-2',6', J 7,4 Hz); 7,66 (d, 1 H, H-8, J 8,5 Hz); 7,73 (ddd, 1 H, H-7, J 8,5, 6,8, 1,5 Hz); 8,18 (s, 1 H, H-2); 8,28 (dd, 1 H, H-5, J 8,0, 1,5 Hz);

9,53 (s largo, 1 H, OH) ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 40,3 (N- CH_3); 115,2 (C-3',5'); 116,7 (C-8); 119,8 (C-3); 123,6 (C-6); 126,2 (C-5); 126,5 (C-4a, 1'); 129,4 (C-2',6'); 132,1 (C-7); 139,8 (C-8a); 143,3 (C-2); 156,7 (C-4'); 174,4 (C-4) ppm.

EM-IE⁺ *m/z* (%): 251 (M⁺, 66); 250 [(M-H)⁺, 100]; 235 (6); 208 (7); 185 (7); 120 (7).

EMAR-IE: calculado para (C₁₆H₁₃NO₂) (M⁺): 251,0946; encontrado: 251,0942.

1-Metil-3-[4-(dimetilamino)fenil]quinolin-4(1*H*)-ona (46d): η = 40% (31,2 mg), sólido amarelo, p.f. 189-190°C.



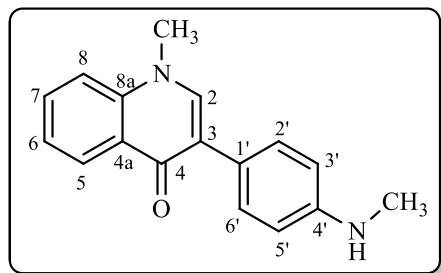
RMN de ¹H (300,13 MHz, DMSO-d₆): δ_H 2,91 [s, 6 H, N-(CH₃)₂]; 3,90 (s, 3 H, N-CH₃); 6,76 (d, 2 H, H-3',5', *J* 8,8 Hz); 7,40 (ddd, 1 H, H-6, *J* 8,0, 6,8, 0,9 Hz); 7,60 (d, 2 H, H-2',6', *J* 8,8 Hz); 7,67 (d, 1 H, H-8, *J* 8,4 Hz); 7,74 (ddd, 1 H, H-7, *J* 8,4, 6,8, 1,4 Hz); 8,20 (s, 1 H, H-2); 8,29 (dd, 1 H, H-5, *J* 8,0, 1,4 Hz) ppm. **RMN de ¹³C**

(75,47 MHz, DMSO-d₆): δ_C 40,2 (N-CH₃); 40,3 [N-(CH₃)₂], 112,0 (C-3',5'); 116,5 (C-8); 120,1 (C-3); 123,2 (C-6); 123,7 (C-1'); 126,2 (C-5); 126,4 (C-4a); 129,0 (C-2',6'); 131,7 (C-7); 139,7 (C-8a); 142,7 (C-2); 149,3 (C-4'); 174,4 (C-4) ppm.

EM-IE⁺ *m/z* (%): 278 (M⁺, 100); 277 [(M-H)⁺, 58]; 264 (16); 263 (35); 261 (18).

EMAR-IE: calculado para (C₁₈H₁₈N₂O) (M⁺): 278,1419; encontrado: 278,1416.

1-Metil-3-[4-(metilamino)fenil]quinolin-4(1*H*)-ona (47): η = 10%, resíduo amarelo claro.

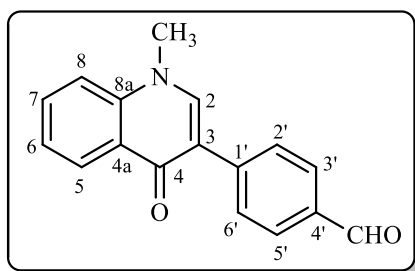


RMN de ¹H (300,13 MHz; CDCl₃): δ_H 2,87 (s, 3 H, NHCH₃); 3,84 (s, 3 H, N-CH₃); 6,77 (d, 2 H, H-3',5'; *J* 8,7 Hz); 7,37-7,42 (m, 2 H, H-6,8); 7,53 (d, 2 H, H-2',6'; *J* 8,7 Hz); 7,66 (m, 1 H, H-7); 7,66 (s, 1 H, H-2); 8,56 (dd, 1 H, H-5; *J* 8,2; 1,7 Hz).

EM-IE⁺ *m/z* (%): 264 (M⁺, 100); 263 [(M-H)⁺, 56]; 249 [(M-CH₃)⁺, 21]; 248 (7); 234 [(M-NHCH₃)⁺, 12].

EMAR-IE *m/z* calculado para (C₁₇H₁₆N₂O) (M⁺): 264,1263; encontrado: 264,1262.

3-(4-Formilfenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (46e): $\eta = 61\%$ (45,0 mg), sólido branco, p.f. 212-213°C

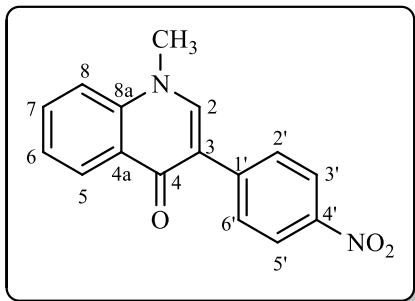


RMN de ^1H (500,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 3,95 (s, 3H, N- CH_3); 7,48 (dt, 1 H, H-6, J 7,6, 0,8 Hz); 7,73 (d, 1 H, H-8, J 8,4 Hz); 7,80 (ddd, 1 H, H-7, J 8,4, 7,6, 1,5 Hz); 7,93 (d, 2 H, H-2',6', J 6,9 Hz); 8,06 (d, 2H, H-3',5', J 6,9 Hz); 8,33 (dd, 1 H, H-5, J 7,6, 1,5 Hz); 8,50 (s, 1 H, H-2); 10,01 (s, 1 H, CHO) ppm. **RMN de ^{13}C** (125,77 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 40,3 (N- CH_3); 116,8 (C-8); 117,9 (C-3); 124,0 (C-6); 126,2 (C-5); 126,7 (C-4a); 128,4 (C-3',5'); 129,2 (C-2',6'); 132,3 (C-7); 134,2 (C-1'); 139,8 (C-8a); 142,3 (C-4'); 145,0 (C-2); 174,1 (C-4); 192,6 (CHO) ppm.

EM-IE $^+$ m/z (%): 263 (M^+ , 58); 262 [(M-H) $^+$, 100]; 257 (4); 234 (11); 233 (3); 190 (5); 164 (4).

EMAR-IE: calculado para ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2$) (M^+): 263,0946; encontrado: 263,0946.

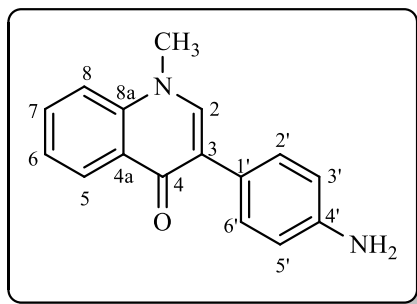
1-Metil-3-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona (46f): $\eta = 36\%$ (28,3 mg), sólido amarelo, p.f. 242-244°C.



RMN de ^1H (300,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 3,97 (s, 3 H, N- CH_3); 7,51 (ddd, 1 H, H-6, J 8,0, 6,8, 1,1 Hz); 7,76 (dd, 1 H, H-8, J 8,2, 1,1 Hz); 7,83 (ddd, 1 H, H-7, J 8,2, 6,8, 1,6 Hz); 8,14 (d, 2 H, H-2',6', J 8,9 Hz); 8,28 (d, 2 H, H-3',5', J 8,9 Hz); 8,34 (dd, 1 H, H-5, J 8,0, 1,6 Hz); 8,59 (s, 1 H, H-2) ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 40,6 (N- CH_3); 116,8 (C-3); 117,0 (C-8); 123,2 (C-3',5'); 124,3 (C-6); 126,2 (C-5); 126,8 (C-4a); 128,7 (C-2',6'); 132,5 (C-7); 139,8 (C-8a); 143,2 (C-1'); 145,48 (C-4'); 145,51 (C-2); 174,0 (C-4) ppm.

EM-IE $^+$ m/z (%): 280 (M^+ , 66); 279 [(M-H) $^+$, 100]; 250 (85); 249 (91); 234 (35); 233 (33); 190 (17).

EMAR-IE: calculado para ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$) (M^+): 280,0848; encontrado: 280,0846.

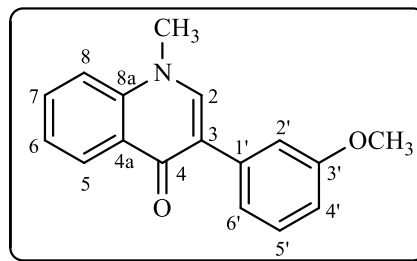
3-(4-Aminofenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (48): $\eta = 13\%$ (9,1 mg).

RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ_{H} 3,09 (s, 3 H, N- CH_3); 6,99 (d, 2 H, H-3',5'; J 9,2 Hz); 7,46-7,54 (m, 2 H, H-6, 8); 7,74- 7,80 (m, 1 H, H-7); 8,12 (d, 2 H, H-2',6'; J 9,2 Hz); 8,17 (s, 1 H, H- 2); 8,48 (dd, 1 H, H-5; J 8,1; 1,5 Hz).

EM-IE $^+$ m/z (%): 250 (M^+ , 100), 249 [$(\text{M}-\text{H})^+$, 100];

235 [$(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 14]; 234 [$(\text{M}-\text{NH}_2)^+$, 22]; 233 (13); 207 (13).

EMAR-IE m/z calculado para ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$) (M^+): 250,1106; encontrado: 250,1105.

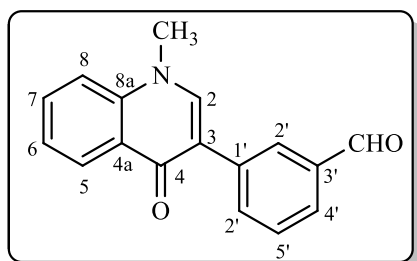
1-metil-3-(3-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (46g): $\eta = 86\%$ (63,9 mg), sólido branco, p.f. 209-210°C.

RMN de ^1H (300,13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ_{H} 3,80 (s, 3 H, N- CH_3); 3,92 (s, 3 H, O- CH_3); 6,87 (m, 1 H, H-4'); 7,31-7,34 (m, 1 H, H-5',6'); 7,38-7,39 (m, 1 H, H-2'); 7,45 (ddd, 1 H, H-6, J 7,9; 6,9; 1,1 Hz); 7,69 (dd, 1 H, H-8, J 8,2; 1,1 Hz); 7,77 (ddd, 1 H, H-7, J 8,2; 6,9; 1,6 Hz); 8,32

(dd, 1 H, H-5, J 7,9; 1,6 Hz); 8,33 (s, 1 H, H-2) ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ_{C} 40,3 (N- CH_3); 55,0 (O- CH_3); 112,0 (C-4'); 114,1 (C-2'); 116,6 (C-8); 119,3 (C-3); 120,7 (C-6'); 123,6 (C-6); 126,2 (C-5); 126,7 (C-4a); 128,9 (C-5'); 132,0 (C-7); 137,2 (C-1'); 139,8 (C-8a); 144,1 (C-2); 159,0 (C-3'); 174,2 (C-4) ppm.

EM-ESI $^+$ m/z (%): 553 [$(2\text{M}+\text{Na})^+$, 10], 288 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 15], 266 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 100].

EMAR-IE m/z calculado para ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$) (M^+): 265,1103; encontrado: 265,1102.

3-(3-Formilfenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (46h): $\eta = 69\%$ (50,9 mg), sólido branco, p.f. 166-167°C.

RMN de ^1H (300,13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ_{H} 3,94 (s, 3 H, N- CH_3); 7,47 (ddd, 1 H, H-6, J 8,0; 6,8; 1,2 Hz); 7,63 (t, 1 H, H-5', J 7,8 Hz); 7,72 (dd, 1 H, H-8, J 7,6; 1,2 Hz); 7,78 (dd, 1 H, H-4', J 7,8; 1,5 Hz); 7,82 (ddd, 1 H, H-7, J 7,6; 6,8; 1,5 Hz); 8,10 (dt, 1 H, H-6', J 7,8; 1,5 Hz); 8,31

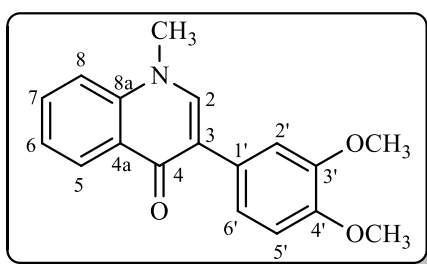
(dd, 1 H, H-5, J 8,0; 1,5 Hz); 8,34 (s largo, 1 H, H-2'); 8,45 (s, 1 H, H-2); 10,06 (s, 1H, CHO)

ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 40,3 (N- CH_3); 116,8 (C-8); 118,2 (C-3); 123,9 (C-6); 126,2 (C-5); 126,7 (C-4a); 127,6 (C-4'); 128,8 (C-5'); 129,4 (C-2'); 132,2 (C-7); 134,3 (C-6'); 136,1 (C-3'); 136,8 (C-1'); 139,9 (C-8a); 144,4 (C-2); 174,2 (C-4); 193,4 (CHO) ppm.

EM-IE $^+$ m/z (%): 263 (M^+ , 52); 262 [(M-H) $^+$, 100], 234 [(M-CHO) $^+$, 15]; 190 (6); 165 (6).

EMAR-IE: calculado para ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2$) (M^+): 263,0946; encontrado: 263,0943.

1-Metil-3-(3,4-dimetoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (46i): η = 61% (50,4 mg), sólido amarelo claro, p.f. 158-159°C.



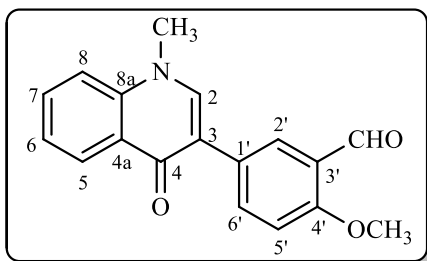
RMN de ^1H (300,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 3,78 (s, 3 H, 4'-O- CH_3); 3,80 (s, 3 H, 3'-O- CH_3); 3,92 (s, 3 H, N- CH_3); 6,98 (d, 1 H, H-5', J 8,4 Hz); 7,30 (dd, 1 H, H-6', J 8,4; 2,0 Hz); 7,42 (d, 1 H, H-2', J 2,0 Hz); 7,43 (ddd, 1 H, H-6, J 8,0; 6,8; 1,1 Hz); 7,69 (dd, 1 H, H-8, J 8,4;

1,1 Hz); 7,76 (ddd, 1 H, H-7, J 8,4; 6,8; 1,6 Hz); 8,28 (s, 1 H, H-2); 8,31 (dd, 1 H, H-5, J 8,0; 1,6 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 40,3 (N- CH_3); 55,54 e 55,57 (2 x O- CH_3); 111,5 (C-5'); 112,4 (C-2'); 116,6 (C-8); 119,4 (C-1'); 120,6 (C-6'); 123,4 (C-6); 126,2 (C-5); 126,6 (C-3); 128,5 (C-4a); 131,9 (C-7); 139,7 (C-8a); 143,5 (C-2); 147,7 (C-4'); 148,1 (C-3'); 174,3 (C-4) ppm.

EM-IE $^+$ m/z (%): 295 (M^+ , 100); 294 [(M-H) $^+$, 22]; 280 [(M-CH_3) $^+$, 57]; 274 (65); 259 (35); 249 (22); 209 (24); 208 (18).

EMAR-IE: calculado para ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$) (M^+): 295,1208; encontrado: 295,1208.

3-(3-Formil-4-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (46j): η = 49% (40,2 mg), sólido amarelo claro, p.f. 241-242°C.



RMN de ^1H (300,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 3,93 (s, 3 H, N- CH_3); 3,96 (s, 3 H, O- CH_3); 7,29 (d, 1 H, H-5', J 6,9 Hz); 7,45 (ddd, 1 H, H-6, J 8,1; 6,8; 1,2 Hz); 7,71 (dd, 1 H, H-8, J 8,2; 1,2 Hz); 7,79 (ddd, 1 H, H-7, J 8,2; 6,8; 1,5 Hz); 8,07 (d, 1 H, H-2', J 2,4 Hz); 8,10 (dd, 1 H, H-

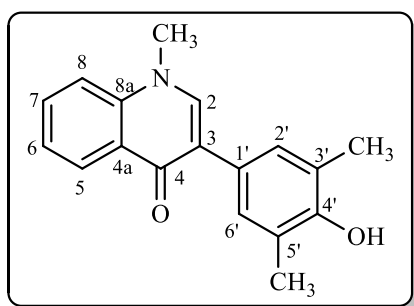
6', J 6,9; 2,4 Hz); 8,31 (dd, 1 H, H-5, J 8,1; 1,5 Hz); 8,37 (s, 1 H, H-2); 10,41 (s, 1 H, CHO) ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 40,3 (N- CH_3); 56,1 (O- CH_3); 112,4 (C-5');

116,7 (C-8); 118,1 (C-3); 123,69 (C-3'); 123,72 (C-6); 126,1 (C-5); 126,5 (C-4a); 127,4 (C-6'); 128,3 (C-1'); 132,1 (C-7); 136,4 (C-2'); 139,9 (C-8a); 143,7 (C-2); 160,4 (C-4'); 174,2 (C-4); 189,2 (CHO) ppm.

EM-IE⁺ *m/z* (%): 293 [M^+ , 100]; 292 [($M-H$)⁺, 74]; 278 (30); 264 (12); 250 (31); 249 (11); 235 (11); 222 (10).

EMAR-IE: calculado para (C₁₈H₁₅NO₃) (M^+): 293,1052; encontrado: 293,1053.

3-(4-Hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (46k): η = 20% (15,6 mg), sólido amarelo escuro, p.f. 310-311°C.



RMN de ¹H (500,13 MHz, DMSO-d₆): δ_H 2,20 (s, 6 H, 3'-CH₃ and 5'-CH₃); 3,89 (s, 3 H, N-CH₃); 7,29 (s, 2 H, H-2',6'); 7,41 (t, 1 H, H-6, *J* 7,6 Hz); 7,67 (d, 1 H, H-8, *J* 8,3 Hz); 7,74 (dd, 1 H, H-7, *J* 8,3; 7,6 Hz); 8,18 (s, 1 H, H-2); 8,23 (singleto largo, 1 H, OH); 8,28 (d, 1 H, H-5, *J* 7,6 Hz) ppm. **RMN de ¹³C** (125,77 MHz, DMSO-d₆): δ_C

16,9 (2 x CH₃); 39,7 (N-CH₃); 116,6 (C-8); 120,2 (C-3); 123,3 (C-6); 123,6 (C-3',5'); 126,2 (C-5); 126,5 (C-1'); 126,6 (C-4a); 128,5 (C-2',6'); 131,8 (C-7); 139,8 (C-8a); 143,1 (C-2); 152,2 (C-4'); 174,4 (C-4) ppm.

EM-IE⁺ *m/z* (%): 279 (M^+ , 66); 292 [($M-H$)⁺, 100]; 257 (28); 237 (29); 236 (40); 194 (26); 165 (23); 152 (33); 139 (25); 138 (26); 125 (22); 124 (27); 123 (62); 114 (23); 111 (36); 110 (50); 97 (65); 96 (54).

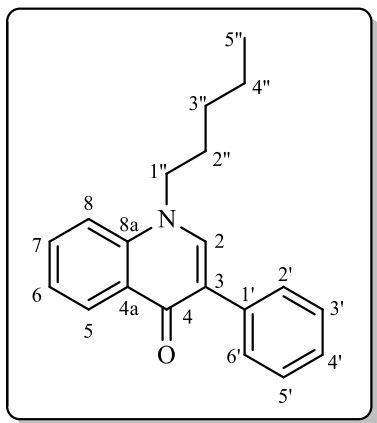
EMAR-IE: calculado para (C₁₈H₁₇NO₂) (M^+): 279,1259; encontrado: 279,1254.

7.3.4. Síntese da 3-fenil-1-pentilquinolin-4(1H)-ona através da reação de Suzuki-Miyaura

Uma mistura de 3-iodo-1-pentilquinolin-4(1H)-ona **44** (60 mg, 0,18 mmol), ácido arilborônico (**18a**) (32,92 mg, 0,27 mmol), carbonato de sódio (19,07 mg, 0,18 mmol), TBAB (5,80 mg, 0,018 mmol) e Pd(OAc)₂ (2,02 mg, 9x10⁻³ mmol) em água (4 mL) foi aquecida a refluxo no reator ôhmico de 10 mL de capacidade, durante 30 minutos. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a fração aquosa foi extraída com acetato de etilo (4 x 10 mL) e a fração orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada a pressão reduzida, usando o evaporador rotativo. O resíduo obtido foi purificado por TLC preparativa,

usando acetato de etilo/hexano (3:2) como eluente obtendo-se a 3-fenil-1-pentilquinolin-4(1*H*)-ona **46m** pura com 90% de rendimento.

3-Fenil-1-pentilquinolin-4(1*H*)-ona (46m): η = 90% (47,2 mg), óleo amarelo claro.



RMN de ^1H (500,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 0,85 (t, 3 H, H-5'', J 7,8 Hz); 1,14-1,32 (m, 4 H, H-3'',4''); 1,78 (quinteto, 2 H, H-2'', J 7,2 Hz); 4,36 (t, 2 H, H-1'', J 7,2 Hz); 7,30 (ddd, 1 H, H-4', J 9,2; 5,5; 1,3 Hz); 7,39-7,42 (m, 3 H, H-3',5',6'); 7,74-7,76 (m, 4 H, H-2',6',7,8); 8,33 (s, 1 H, H-2); 8,33 (dd, 1 H, H-5, J 8,2; 1,5 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C** (125,77 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 13,7 (C-5''); 21,6 (C-4''); 28,0 (C-3''); 28,1 (C-2''); 50,9 (C-1''); 116,3 (C-8); 119,5 (C-4a); 123,2 (C-6); 126,3 (C-3,5); 126,7 (C-4'); 127,7 (C-3',5'); 128,3 (C-2',6'); 131,8 (C-7); 135,6 (C-1'); 138,7 (C-8a); 143,2 (C-2); 174,0 (C-4) ppm.

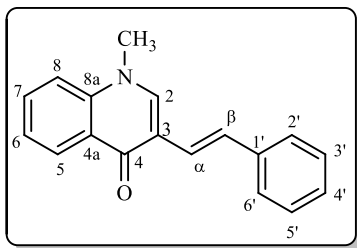
EM-IE $^+$ m/z (%): 291 (M^+ , 86); 290 [$(\text{M}-\text{H})^+$, 100]; 284 (9); 248 [$(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7)^+$, 7], 235 (14); 234 [$(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9)^+$, 66]; 220 [$(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11})^+$, 34]; 206 (10); 165 (7).

EMAR-IE: calculado para ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}$) (M^+): 291,1623; encontrado: 291,1621.

7.3.5. Síntese de (*E*)-3-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas através da reação de Heck

Uma mistura de 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **42** (80 mg, 0,281 mmol), estireno **54** e **56** (0,16 mL, 1,41 mmol), carbonato de potássio (39 mg, 0,281 mmol), brometo de tetrabutilamônio (TBAB) (9 mg, 0,0281 mmol) e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,15 mg, 0,014 mmol) em água (4 mL) foi aquecida a refluxo, no reator de aquecimento ôhmico e durante o período de tempo indicado na **tabela 20**. As (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **53** e **57** pretendidas foram isoladas, após purificação por TLC preparativa usando acetato de etilo/hexano (3:2) como eluente, com rendimentos entre 36-96%.

(E)-3-(2-Fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (53a): $\eta = 80\%$ (58,5 mg), sólido amarelo claro, p.f. 117-118°C.



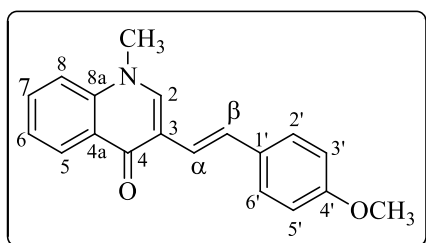
RMN de ^1H (300,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 3,91 (s, 3 H, N- CH_3); 7,18 (d, 1 H, H- α , J 16,3 Hz); 7,20-7,29 (m, 1 H, H-4'); 7,35 (t, 2 H, H-3',5'; J 7,5 Hz); 7,44 (ddd, 1 H, H-6, J 8,1; 6,7; 1,4 Hz); 7,50 (d, 2 H, H-2',6', J 7,5 Hz); 7,69 (d, 1 H, H-8, J 8,6 Hz); 7,73 (d, 1 H, H- β , J 16,3 Hz); 7,75 (ddd, 1 H, H-

7, J 8,6; 6,7; 1,5 Hz); 8,30 (dd, 1H, H-5, J 8,1; 1,5 Hz); 8,43 (s, 1 H, H-2) ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 40,4 (N- CH_3); 116,7 (C-3); 116,8 (C-8); 123,4 (C- α); 123,7 (C-6); 125,8 (C-2',6'); 126,0 (C-5); 126,1 (C-4a); 126,6 (C-4'); 126,9 (C- β); 128,8 (C-3',5'); 131,8 (C-7); 138,2 (C-1'); 139,2 (C-8a); 144,2 (C-2); 174,6 (C-4) ppm.

EM (ESI $^+$) m/z (%): 262 [(M + H) $^+$, 100].

EMAR (ESI $^+$): calculado para (C $_{17}$ H $_{16}$ NO) (M+H) $^+$: 262,1232; encontrado: 262,1224.

(E)-1-Metil-3-[2-(4-metoxifenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (53b): $\eta = 41\%$ (33,4 mg), sólido amarelo claro, p.f. 123-125°C.



RMN de ^1H (500,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 3,78 (s, 3 H, O- CH_3); 3,92 (s, 3 H, N- CH_3); 6,95 (d, 2 H, H-3',5'; J 8,8 Hz); 7,04 (d, 1 H, H- α , J 16,4 Hz); 7,42-7,45 (m, 1 H, H-6); 7,44 (d, 2 H, H-2',6'; J 8,8 Hz); 7,65 (d, 1 H, H- β , J 16,4 Hz); 7,70 (d, 1 H, H-8; J 8,4 Hz); 7,76 (ddd,

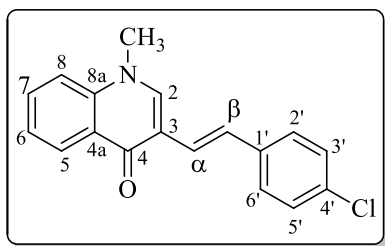
1 H, H-7; J 8,4; 6,9; 1,5 Hz); 8,29 (dd, 1 H, H-5; J 8,1; 1,5 Hz); 8,39 (s, 1 H, H-2) ppm.

RMN de ^{13}C (125,77 MHz; DMSO- d_6): δ_{C} 40,4 (N- CH_3); 55,1 (O- CH_3); 114,2 (C-3',5'); 116,8 (C-8); 117,1 (C-3); 121,1 (C- α); 123,6 (C-6); 125,0 (C-5); 126,1 (C-4a); 126,4 (C- β); 127,0 (C-2',6'); 130,8 (C-1'); 131,7 (C-7); 139,2 (C-8a); 143,6 (C-2); 158,5 (C-4'); 174,6 (C-4) ppm.

EM (ESI $^+$) m/z (%): 292 [(M+H) $^+$, 100]; 330 [(M+K) $^+$, 2]; 308 [(M+Na) $^+$, 2].

EMAR (ESI $^+$): calculado para (C $_{19}$ H $_{18}$ NO $_2$) (M+H) $^+$: 292,1338; encontrado: 292,1322.

(E)-3-[2-(4-Clorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (53c): η = 51% (42,2 mg), sólido amarelo, p.f 174-175°C.



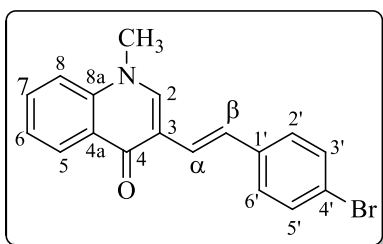
RMN de ^1H (300,13 MHz; DMSO- d_6): δ_{H} 3,92 (s, 3 H, N- CH_3); 7,18 (d, 1 H, H- α , J 16,4 Hz); 7,42 (d, 2 H, H-3',5', J 8,6 Hz); 7,46 (ddd, 1 H, H-6, J 8,1; 6,7; 1,5 Hz); 7,52 (d, 2 H, H-2',6', J 8,6 Hz); 7,72 (d, 1 H, H-8, J 7,6 Hz); 7,74 (d, 1 H, H- β , J 16,4 Hz); 7,76 (ddd, 1 H, H-7, J 7,6; 6,7; 1,5

Hz); 8,30 (dd, 1H, H-5, J 8,1; 1,5 Hz); 8,43 (s, 1 H, H-2) ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz; DMSO- d_6): δ_{C} 40,5 (N- CH_3); 116,4 (C-3); 116,8 (C-8); 123,8 (C-6); 124,5 (C- α); 125,3 (C- β); 125,9 (C-5); 126,1 (C-4a); 127,3 (C-2',6'); 128,7 (C-3',5'); 131,0 (C-4'); 131,9 (C-7); 137,2 (C-1'); 139,2 (C-8a); 144,6 (C-2); 174,6 (C-4) ppm.

EM (ESI $^+$) m/z (%): (C₁₈H₁₅³⁵ClNO) 296 [(M+H) $^+$, ³⁵Cl, 100]; 298 [(M+H) $^+$, ³⁷Cl, 32]; 318 [(M+Na) $^+$, ³⁵Cl, 6]; 334 [(M+K) $^+$, ³⁵Cl, 8].

EMAR (ESI $^+$) m/z calculado para (C₁₈H₁₅³⁵ClNO) (M+H) $^+$: 296,08422; encontrado para (C₁₈H₁₅³⁵ClNO): 296,08351; calculado para (C₁₈H₁₅³⁷ClNO) (M+H) $^+$: 298,0842; encontrado: 298,0801.

(E)-3-[2-(4-Bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (53d): η = 96% (91,4 mg), sólido branco, p.f. 186-188°C.



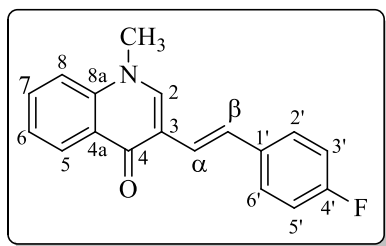
RMN de ^1H (500,13 MHz; DMSO- d_6): δ_{H} 3,92 (s, 3 H, N- CH_3); 7,20 (d, 1 H; H- α ; J 16,2 Hz); 7,44-7,47 (m, 1 H, H-6); 7,46 (d, 2 H; H-2',6', J 8,5 Hz); 7,55 (d, 2 H, H-3',5', J 8,5 Hz); 7,72 (d, 1 H, H- β ; J 16,2 Hz); 7,73 (d, 1 H, H-8; J 6,9 Hz); 7,77 (ddd, 1 H, H-7; J 8,5; 6,9; 1,4 Hz); 8,30 (dd;

1 H; H-5; J 8,0; 1,4 Hz); 8,43 (s, 1 H, H-2) ppm. **RMN de ^{13}C** (125,77 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 40,5 (N- CH_3); 116,4 (C-3); 116,9 (C-8); 119,6 (C-4'); 123,8 (C-6); 124,6 (C- α); 125,4 (C- β); 126,0 (C-5); 126,2 (C-4a); 127,7 (C-2',6'); 131,6 (C-3',5'); 131,9 (C-7); 137,6 (C-1'); 139,2 (C-8a); 144,7 (C-2); 174,6 (C-4) ppm.

EM (ESI $^+$) m/z (%): 340 [(M+H) $^+$, ⁷⁹Br, 100]; 342 [(M+H) $^+$, ⁸¹Br, 98]; 362 [(M+Na) $^+$, ⁷⁹Br, 12]; 364 [(M+Na) $^+$, ⁸¹Br, 10].

EMAR (ESI $^+$) m/z : calculado para (C₁₈H₁₅⁷⁹BrNO) (M+H) $^+$: 340,0337; encontrado: 340,0331; calculado para (C₁₈H₁₅⁸¹BrNO) (M+H) $^+$: 342,03370; encontrado: 342,0305.

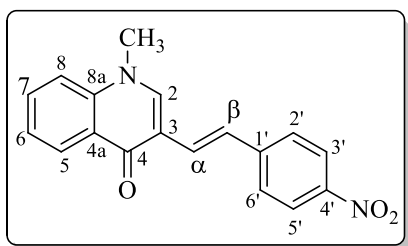
(E)-3-[2-(4-Fluorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (53e): η = 47% (36,8 mg), sólido amarelo, p.f 164-165°C.



RMN de ^1H (500,13 MHz; DMSO- d_6): δ_{H} 3,92 (s, 3 H, N- CH_3); 7,12 (d, 1 H, H- α , J 16,4 Hz); 7,19 (t, 1 H, H-3',5'; J 8,8 Hz); 7,45 (ddd, 1 H, H-6, J 8,0; 6,9; 1,1 Hz); 7,54 (dd, 1 H, H-2',6'; J 8,8; 5,6 Hz); 7,73 (d, 1 H, H- β , J 16,4 Hz); 7,71-7,73 (m, 1 H, H-8); 7,77 (ddd, 1 H, H-7, J 8,5; 6,9; 1,4 Hz); 8,30 (dd, 1 H, H-5, J 8,0; 1,4 Hz); 8,41 (s, 1 H, H-2) ppm. **RMN de ^{13}C** (125,77 MHz; DMSO- d_6): δ_{C} 40,5 (N- CH_3); 115,5 (C-3',5', J 21,4 Hz); 116,6 (C-3); 116,9 (C-8); 123,5 (C- α); 123,8 (C-6); 125,6 (C- β); 126,0 (C-5); 126,2 (C-4a); 127,6 (C-2',6'; J 7,6 Hz); 131,9 (C-7); 134,8 (C-1'); 139,3 (C-8a); 144,3 (C-2); 161,3 (C-4', J 242,7 Hz), 174,7 (C-4) ppm. **EM (ESI $^+$) m/z (%)**: 280 [(M+H) $^+$, 100], 302 [(M+Na) $^+$, 18], 318 [(M+K) $^+$, 2].

EMAR (ESI $^+$) m/z calculado para (C₁₈H₁₅FNO) (M+H) $^+$: 280,1138; encontrado: 280,1129.

(E)-1-Metil-3-[2-(4-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (53f): η 78% (66,9 mg), sólido laranja, p.f 227-228°C.

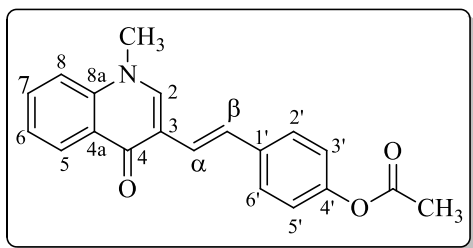


RMN de ^1H (500,13 MHz; DMSO- d_6): δ_{H} 3,94 (s, 3 H, N- CH_3); 7,43 (d, 1 H, H- α , J 16,5 Hz); 7,49 (ddd, 1 H, H-6, J 7,7; 7,1; 1,0 Hz); 7,75 (d, 2 H, H-2',6'; J 8,8 Hz); 7,75 (d, 1 H, H-8, J 8,6 Hz); 7,80 (ddd, 1 H, H-7, J 8,6; 7,1; 1,5 Hz); 7,94 (d, 1 H, H- β , J 16,5 Hz); 8,22 (d, 2 H, H-3',5'; J 8,8 Hz); 8,32 (dd, 1 H, H-5, J 7,7; 1,5 Hz); 8,52 (s, 1H, H-2) ppm. **RMN de ^{13}C** (125,77 MHz; DMSO- d_6): δ_{C} 40,7 (N- CH_3); 115,9 (C-3); 117,1 (C-8); 124,20 e 124,22 (C-6, C-3',5'); 124,4 (C- β); 126,0 (C-5); 126,3 (C-4a); 126,4 (C-2',6'); 128,9 (C- α); 132,2 (C-7); 139,2 (C-8a); 145,5 (C-4'); 145,6 (C-1'); 146,1(C-2); 174,8 (C-4) ppm.

EM (ESI $^+$) m/z (%): 307 [(M+H) $^+$, 100], 329 [(M+Na) $^+$, 12].

EMAR (ESI $^+$) m/z : calculado para (C₁₈H₁₅N₂O₃) (M+H) $^+$: 307,1083; encontrado: 307,1076.

Acetato de (*E*)-4-[2-(1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)vinil] fenilo (53g): η = 36.3% (32,2 mg), sólido branco, p.f. 110-111°C.



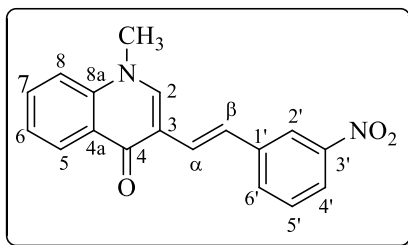
RMN de ^1H (500,13 MHz; DMSO- d_6): δ_{H} 2,28 (s, 3 H, CO_2CH_3); 3,93 (s, 3 H, N-CH_3); 7,13 (d, 2 H, H-3',5' ; J 8,6 Hz); 7,15 (d, 1 H, $\alpha\text{-H}$; J 16,4 Hz); 7,46 (dt, 1 H, H-6 ; J 7,7; 1,0 Hz); 7,53 (d, 2 H, H-2',6' ; J 8,6 Hz); 7,72 (d, 1 H, H-8-H ; J 7,7 Hz); 7,74 (d, 1 H,

$\text{H-}\beta$; J 16,4 Hz); 7,76-7,81 (m, 1 H, H-7); 8,30 (dd, 1 H, H-5 ; J 7,7; 1,4 Hz); 8,43 (s, 1 H, H-2) ppm. **RMN de ^{13}C** (125,77 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 20,9 (CO_2CH_3); 40,5 (N-CH_3); 116,6 (C-3); 116,9 (C-8); 122,2 (C-3',5'); 123,7 ($\text{C-}\alpha$); 123,8 (C-6); 124,4 (C-4a); 125,7 ($\text{C-}\beta$); 126,0 (C-5); 126,6 (C-2',6'); 131,9 (C-7); 135,9 (C-1'); 139,3 (C-8a); 144,4 (C-2); 149,3 (C-4'); 169,3 (CO_2CH_3); 174,6 (C-4) ppm.

EM (ESI $^+$) m/z (%): 320 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 100], 342 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 8], 342 [$(\text{M}+\text{K})^+$, 3].

EMAR (ESI $^+$) m/z : calculado para ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_3$) ($\text{M}+\text{H})^+$: 320,1287; encontrado: 320,1277.

(*E*)-1-Metil-3-[2-(3-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (53h): η 96% (82,3 mg), sólido amarelo escuro, p.f. 220-221°C.



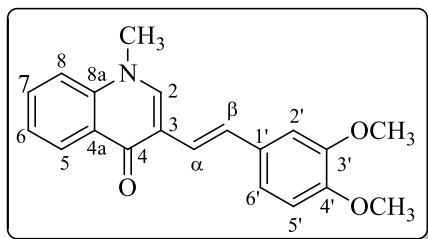
RMN de ^1H (300,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 3,93 (s, 3 H, N-CH_3); 7,36 (d, 1 H, $\text{H-}\alpha$, J 16,2 Hz); 7,48 (ddd, 1 H, H-6 , J 7,9; 6,7; 1,4 Hz); 7,65 (t, 1 H, H-5' , J 8,0 Hz); 7,73 (dd, 1 H, H-8 , J 8,5; 1,4 Hz); 7,79 (ddd, 1 H, H-7 , J 8,5; 6,7; 1,6 Hz); 7,94 (d, 1 H, H-6' , J 8,0 Hz); 7,94 (d, 1 H,

$\text{H-}\beta$, J 16,2 Hz); 8,06 (ddd, 1 H, H-4' , J 8,0; 2,1; 0,8 Hz); 8,32 (d, 1 H, H-2' ; J 2,1 Hz); 8,32 (dd, 1 H, H-5 , J 8,0; 1,6 Hz); 8,50 (s, 1 H, H-2) ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 40,6 (N-CH_3); 115,9 (C-3); 116,9 (C-8); 116,6 (C-3); 119,4 (C-2'); 121,1 (C-4'); 124,3 (C-6); 126,0 ($\text{C-}\beta$); 126,3 (C-5); 126,8 (C-4a); 126,9 ($\text{C-}\alpha$); 130,3 (C-5'); 132,0 (C-7); 132,2 (C-6); 139,2 (C-8a); 140,3 (C-1'); 145,6 (C-2); 148,4 (C-3'); 174,7 (C-4) ppm.

EM (ESI $^+$) m/z (%): 307 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 100], 329 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 16].

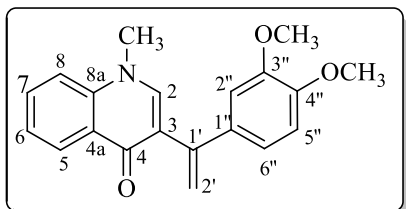
EMAR (ESI $^+$) m/z calculado para ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$) ($\text{M}+\text{H})^+$: 307,1083; encontrado: 307,1073.

(E)-1-Metil-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (53i): $\eta = 38\%$ (34,2 mg), sólido amarelo, p.f 175-176°C.



RMN de ^1H (300,13 MHz; DMSO- d_6): δ_{H} 3,76 (s, 4'-O-CH₃); 3,82 (s, 3'-O-CH₃); 3,91 (s, 3 H, N-CH₃); 6,94 (d, 1H, H-5', J 8,4 Hz); 7,00 (dd, 1 H, H-6', J 8,4; 1,7 Hz); 7,05 (d, 1 H, H- α , J 16,4 Hz); 7,12 (d, 1H, H-2', J 1,7 Hz); 7,43 (ddd, 1 H, H-6, J 8,0; 6,7; 1,3 Hz); 7,66 (d, 1 H, H- β , J 16,4 Hz); 7,68 (d, 1 H, H-8, J 8,1Hz); 7,74 (ddd, 1 H, H-7, J 8,1; 6,7; 1,5 Hz); 8,30 (dd, 1H, H-5, J 8,0; 1,5 Hz); 8,38 (s, 1 H, H-2) ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 40,4 (N-CH₃); 55,4 (4'-O-CH₃); 55,5 (3'-O-CH₃); 108,5 (C-2'); 111,9 (C-5'); 116,8 (C-8); 117,1 (C-3); 119,0 (C-6'); 121,3 (C- α); 123,6 (C-6); 125,9 (C-5); 126,1 (C-4a); 126,9 (C- β); 131,2 (C-1'); 131,7 (C-7); 139,2 (C-8a); 143,7 (C-2); 148,2 (C-4'); 149,0 (C-3'); 174,7 (C-4) ppm. **EM (ESI⁺) m/z (%)**: 322 [(M+H)⁺, 100], 344 [(M+Na)⁺, 6], 360 [(M+Na)⁺, 1]. **EMAR (ESI⁺) m/z** : calculado para (C₂₀H₂₀NO₃) (M+H)⁺: 322,1443; encontrado: 322,1431.

(E)-1-Metil-3-[1-(3,4-dimetoxifenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (55i): $\eta = 20\%$ (18,0 mg), resíduo amarelo.

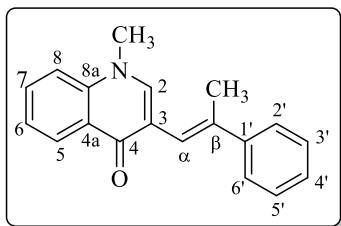


RMN de ^1H (300,13 MHz; DMSO- d_6): δ_{H} 3,72 (s, 3 H, 4''-O-CH₃); 3,74 (s, 3 H, 3''-O-CH₃); 3,87 (s, 3 H, N-CH₃); 5,41 (d, 1 H, H-2, J 1,7 Hz); 5,55 (d, 1 H, H-2, J 1,7 Hz); 6,77 (dd, 1H, H-6'', J 8,3; 2,0 Hz); 6,86 (d, 1 H, H-5'', J 8,3Hz); 6,98 (d, 1 H, H-2'', J 2,0 Hz); 7,41 (ddd, 1H, H-6, J 8,0; 6,8; 1,1 Hz); 7,69 (d, 1 H, H-8, J 8,1 Hz); 7,77 (ddd, 1 H, H-7, J 8,1; 6,8; 1,5 Hz); 8,00 (s, 1 H, H-2); 8,18 (dd, 1 H, H-5, J 8,0; 1,5 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz; DMSO- d_6): δ_{C} 40,3 (N-CH₃); 55,5 (2 x O-CH₃); 110,2 (C-2''); 111,3 (C-5''); 114,2 (C-2'); 116,7 (C-8); 119,3 (C-6''); 121,3 (C-3); 123,4 (C-6); 126,0 (C-5); 126,3 (C-4a); 131,9 (C-7); 133,4 (C-1''); 140,2 (C-8a); 144,2 (C-2); 144,4 (C-1'); 148,4 (C-4''); 148,5 (C-3''); 174,4 (C-4) ppm.

EM (ESI⁺) m/z (%): 322 [(M+H)⁺, 77], 344 [(M+Na)⁺, 100], 342 [(M+K)⁺, 3].

EMAR (ESI⁺) m/z : m/z calculado para (C₂₀H₂₀NO₃) (M+H)⁺: 322,1434; encontrado: 322,1434

(E)-3-(1-Fenilprop-1-en-2-il)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (53j): η = 38% (29,3 mg), sólido amarelo, p.f 184-186°C.



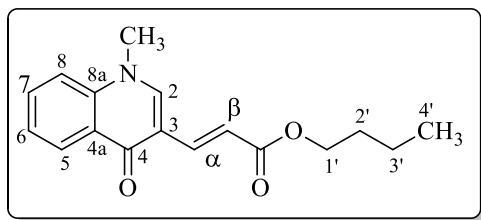
RMN de ^1H (300,13 MHz; DMSO- d_6) sinais do isômero (E): δ_{H} 2,23 (d, 3 H, $\beta\text{-CH}_3$, J 1,3 Hz); 3,93 (s, 3 H, N- CH_3); 6,83-6,84 (m, 1 H, H- α); 7,25-7,33 (m, 1 H, H-4''); 7,38 (d, 2 H, H-3'',5'', J 7,4 Hz); 7,48 (ddd, 1 H, H-6, J 7,9; 6,7; 1,1 Hz); 7,54 (d, 2 H, H-2'',6'', J 7,4 Hz); 7,70 (d, 1 H, H-8, J 8,4 Hz); 7,78

(ddd, 1 H, H-7, J 8,4; 6,7; 1,4 Hz); 8,18 (s largo, 1 H, H-2); 8,25 (dd, 1 H, H-5, J 7,9; 1,4 Hz); sinais do isômero (Z): δ_{H} 2,19 (d, 3 H, $\beta\text{-CH}_3$; J 1,6 Hz); 3,87 (s, 3 H, N- CH_3); 6,51-6,52 (m, 1 H, H- α); 7,20-7,25 (m, 1 H, H-4''); 7,37-7,40 (m, 2 H, H-3'',5''); 7,39 (m, 1 H, H-6); 7,53-7,56 (m, 2 H, H-2'',6''); 7,69-7,80 (m, 2 H, H-7, 8); 8,21(dd, 1 H, H-5, J 7,9; 1,4 Hz); 8,65 (s largo, 1 H, H-2) ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz; DMSO- d_6) sinais do isômero (E): δ_{C} 17,4 ($\beta\text{-CH}_3$); 40,3 (N- CH_3); 116,8 (C-8); 117,8 (C-3); 121,2 (C- α); 123,5 (C-6); 125,6 (C-2',6'); 126,1 (C-4a); 125,8 (C-5); 127,0 (C-4'); 128,4 (C-3',5'); 131,9 (C-7); 134,7 (C- β); 139,8 (C-8a); 143,3 (C-1'); 144,0 (C-2); 175,2 (C-4); sinais do isômero (Z): δ_{C} 25,1 ($\beta\text{-CH}_3$); 40,3 (N- CH_3); 117,0 (C-8); 117,8 (C-3); 121,2 (C- α); 124,4 (C-6); 125,6 (C-2',6'); 125,8 (C-5); 126,1 (C-4a); 127,9 (C-4'); 128,6 (C-3',5'); 132,2 (C-7); 139,8 (C-8a); 143,3 (C-1'); 149,5 (C-2); 175,2 (C-4) ppm.

(ESI $^+$) MS m/z (%): 276 [(M+H) $^+$, 100], 298 [(M+Na) $^+$, 10]

EMAR (ESI $^+$) m/z : calculado para (C $_{19}$ H $_{18}$ NO) (M+H) $^+$: 276,1388; encontrado: 276,1379.

(E)-3-(1-Metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)acrilato de butilo (57): η = 52% (41,5 mg), sólido branco, p.f. 139-140°C.



RMN de ^1H (300,13 MHz; DMSO- d_6): δ_{H} 0,92 (t, 3H, H-4', J 7,4 Hz); 1,38 (sexteto, 2H, H-3', J 7,4 Hz); 1,62 (quinteto, 2H, H-2', J 6,9 Hz); 3,91 (s, 3 H, N- CH_3); 4,12 (t, 2H, H-2', J 6,9 Hz); 7,16 (d, 1 H, H- β , J 15,8 Hz); 7,50 (ddd, 1 H, H-6, J 8,0; 6,8;

1,2 Hz); 7,57 (d, 1 H, H- α , J 15,8 Hz); 7,74 (dd, 1 H, H-8, J 8,2 Hz); 7,81 (ddd, 1 H, H-7, J 8,2; 6,8; 1,6 Hz); 8,28 (dd, 1 H, H-5, J 8,0; 1,6 Hz); 8,63 (s, 1H, H-2) ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz; DMSO- d_6): δ_{C} 13,6 (C-4'); 18,8 (C-3'); 40,7 (N- CH_3); 63,3 (C-1'); 113,8 (C-

3); 115,4 (C-β); 117,2 (C-8); 124,6 (C-6); 126,0 (C-5); 126,5 (C-4a); 132,5 (C-7); 139,3 (C-8a); 140,0 (C-α); 148, 6 (C-2); 167,5 (C=O éster); 174,9 (C-4) ppm.

EM (ESI⁺) *m/z* (%): 286 [(M+H)⁺, 100]; 308 [(M+Na)⁺, 38]; 324 [(M+K)⁺, 7].

EMAR (ESI⁺) *m/z* calculado para (C₁₇H₂₀NO₃) (M+H)⁺: 286,1443; encontrado: 286,1437.

7.4. Reações multicomponente de Hantzsch

7.4.1. Reação multicomponente de Hantzsch com benzaldeídos em água

Uma mistura do benzaldeído apropriado **57a-c** (0,51 mL; 5 mmol), acetoacetato de metilo (**59**) (1,08 mL; 10 mmol) e acetato de amônio (770,8 mg; 10 mmol), em água destilada (25 mL), na presença de TBAB (80,5 mg; 2,5 mmol), foi aquecida a refluxo, em AO. Após se ter dado a reação como completa (a reação foi monitorizada por TLC), o produto foi extraído com acetato de etilo (3 × 25 mL) e purificado por cromatografia em coluna tendo-se usado uma mistura de hexano/acetato de etilo (4:1) como eluente. Os produtos **60a-c** foram obtidos puros com os rendimentos entre 17-56%, descritos na **tabela 25** (Capítulo 4, pág. 161).

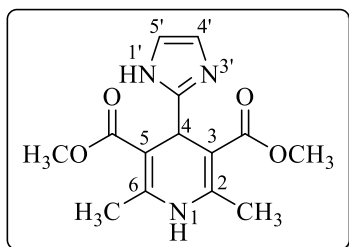
7.4.2. Reação multicomponente de Hantzsch com 4-metilbenzaldeído em PEG

Uma mistura de 4-metilbenzaldeído **57d** (0,12 mL; 1,0 mmol), acetoacetato de metilo (**59**) (0,215 mL; 2,0 mmol) e acetato de amônio (192,7 mg; 2,5 mmol), em PEG-400 (3,4 mL) e água destilada (0,5 mL), foi aquecida a 90°C, utilizando o reator de aquecimento ôhmico. Após o término da reação e após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi extraída com acetato de etilo (4 x 10 mL) e a fração orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada a pressão reduzida, usando o evaporador rotativo. A mistura obtida foi cristalizada em etanol. O produto isolado foi obtido puro após filtração com os rendimentos entre 41-52% descritos na **tabela 26** (Capítulo 4, pág. 164). O mesmo procedimento foi efetuado com PEG-200 mas com uma mistura de 4-metilbenzaldeído **57d** (0,12 mL, 1,0 mmol), acetoacetato de metilo **58** (0,43 mL, 4 mmol) e acetato de amônio **59** (385,4 mg; 5 mmol), em PEG-400 (3,4 mL) e água destilada (0,5 mL).

7.4.3. Síntese de 4-(1*H*-imidazolil)-1,4-di-hidropiridinas pela reação multicomponente de Hantzsch em PEG-200

Uma mistura do imidazolcarboxaldeído **63** apropriado (1,0 mmol), acetoacetato de metilo (**59**) (0,43 mL, 4,0 mmol) e acetato de amônio (385,4 mg; 5 mmol), em PEG-200 (3,5 mL) e de água destilada (0,5 mL), foi aquecida a 90°C, utilizando o reator de aquecimento ôhmico. Após o término da reação (a reação foi monitorizada por TLC) e arrefecimento até à temperatura ambiente, ocorreu a precipitação do produto no caso dos compostos **64a** e **64b**. O sólido obtido foi filtrado e posteriormente recrystalizado em etanol. No caso dos compostos **64c** e **64d** que não precipitaram, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo (4 x 10 mL) e a fração orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida, usando o evaporador rotativo. O resíduo oleoso obtido foi recrystalizado em etanol. O produto isolado foi obtido puro após filtração (apresentam-se os RMN de ^1H e de ^{13}C nas figuras A111 a A121, dos anexos) com os rendimentos entre 50-83% descritos na tabela 27 (Capítulo 4, pág. 166).

4-(1*H*-Imidazol-2-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64a): η = 50% (145,7 mg), sólido branco, p.f. = 277-278°C.

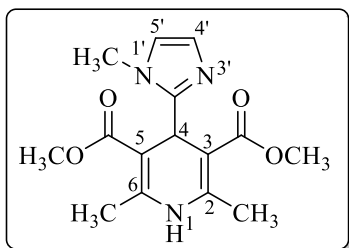


RMN de ^1H (300,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 2,22 (s, 6 H, 2- CH_3 e 6- CH_3); 3,57 (s, 6 H, 3- CO_2CH_3 e 5- CO_2CH_3); 4,97 (s, 1 H, H-4); 6,63 (s largo, 1 H, H-4'); 6,81 (s largo, 1 H, H-5); 8,95 (s, 1 H, N-H); 11,15 (s, 1 H, N $^{1'}$ -H) ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 18,3 (2- CH_3 e 6- CH_3); 33,2 (C-4); 50,8 (3- CO_2CH_3 e 5- CO_2CH_3); 98,9 (C-3,5); 115,1 (C-5'); 126,9 (C-4'); 146,4 (C-2,6); 151,3 (C-2'); 167,3 (3- CO_2CH_3 e 5- CO_2CH_3) ppm.

EM (ESI $^+$) m/z (%): 292 [(M+H) $^+$, 100].

EMAR (ESI $^+$) m/z calculado para (C $_{14}$ H $_{18}$ N $_3$ O $_4$) (M+H) $^+$: 292,1297; encontrado: 292,1288.

2,6-Dimetil-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64b): η = 60% (182,6 mg), sólido branco, p.f. = 266-267°C.

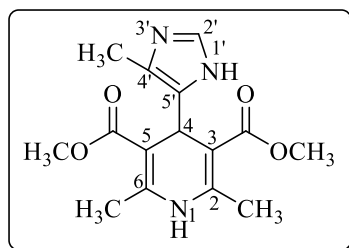


RMN de ^1H (300,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 2,22 (s, 6 H, 2- CH_3 e 6- CH_3); 3,55 (s, 6 H, 3- CO_2CH_3 e 5- CO_2CH_3); 3,70 (s, 3 H, N- CH_3); 4,88 (s, 1 H, H-4); 6,60 (d, 1 H, H-4'; J 1,1 Hz); 6,84 (d, 1 H, H-5'; J 1,1 Hz); 8,93 (s, 1 H, N- H) ppm. **RMN de ^{13}C** (125,77 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 18,4 (2- CH_3 e 6- CH_3); 30,9 (C-4); 32,2 (N- CH_3); 50,8 (3- CO_2CH_3 e 5- CO_2CH_3); 99,5 (C-3,5); 120,0 (C-5'); 126,2 (C-4'); 146,2 (C-2,6); 152,5 (C-2'); 167,3 (3- CO_2CH_3 e 5- CO_2CH_3) ppm.

EM (ESI $^+$) m/z (%): 306 [(M+H) $^+$, 100].

EMAR (ESI $^+$) m/z calculado para (C₁₅H₂₀N₃O₄) (M+H) $^+$: 306,1454; encontrado: 306,14413.

2,6-Dimetil-4-[4(5)-metil-1*H*-imidazol-5(4)-il]-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64c): η = 57% (173,9 mg), sólido branco, p.f. = 248-249°C.

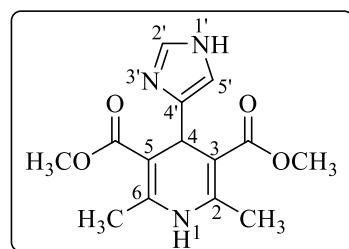


RMN de ^1H (300,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 2,08 (s largo, 3 H, 4'- CH_3); 2,20 (s largo, 6 H, 2- CH_3 e 6- CH_3); 3,52 (s, 6 H, 3- CO_2CH_3 e 5- CO_2CH_3); 4,85 (s, 1 H, H-4); 7,26 (s, 1 H, H-2'); 8,96 (s largo, 1 H, N- H) ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 10,5 (4'- CH_3); 18,0 e 18,1 (2- CH_3 e 6- CH_3); 30,3 (C-4); 50,5 e 50,6 (3- CO_2CH_3 e 5- CO_2CH_3); 99,9 (C-3,5); 124,2 (C-4'); 132,3 (C-2'); 136,5 (C-5'); 145,5 (C-2,6); 167,5 (3- CO_2CH_3 e 5- CO_2CH_3) ppm.

EM (ESI $^+$) m/z (%): 306 [(M+H) $^+$, 100].

HRMS (ESI $^+$) m/z m/z calculado para (C₁₅H₂₀N₃O₄) (M+H) $^+$: 306,1454; encontrado: 306,14409.

4-(1*H*-Imidazol-4-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64d): η = 83% (241,8 mg), sólido branco, p.f. = 200-201°C.



RMN de ^1H (300,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 2,22 (s, 6 H, 2- CH_3 e 6- CH_3); 3,58 (s, 6 H, 3- CO_2CH_3 e 5- CO_2CH_3); 4,91 (s, 1 H, H-4); 6,47 (s, 1 H, H-5'); 7,37 (d, 1H, H-2', J 1,1 Hz); 8,87 (s, 1 H, N- H) ppm. **RMN de ^{13}C** (125,77 MHz, DMSO- d_6): δ_{C}

18,6 (2-CH₃ e 6-CH₃); 31,4 (C-4); 51,2 (3-CO₂CH₃ e 5-CO₂CH₃); 100,4 (C-3,5); 117,9 (C-5'); 134,7 (C-2'); 146,5 (C-2,6); 167,9 (3-CO₂CH₃ e 5-CO₂CH₃).

EM (ESI⁺) m/z (%): 306[(M+H)⁺, 100].

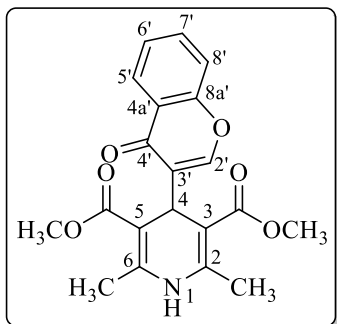
EMAR (ESI⁺) m/z calculado para (C₁₄H₁₈N₃O₄) (M+H)⁺: 292,1297; encontrado: 292,12865.

7.4.4. Reação multicomponente de Hantzsch com a 3-formil-4H-cromen-4-ona

Uma mistura da 3-formilcromona (**65**) (1,0 mmol), acetoacetato de metilo (**59**) (0,43 mL, 4,0 mmol) e acetato de amônio (385,4 mg; 5,0 mmol), em de água destilada (4 mL), foi aquecida a 100°C, utilizando o reator de aquecimento ôhmico. Após o término da reação e após arrefecimento até à temperatura ambiente, ocorreu a precipitação de um dos produtos da reação. O sólido obtido foi filtrado e posteriormente recristalizado em etanol. A análise dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C deste produto revelou tratar-se do composto **68** que foi obtido com um rendimento de 48% (**Tabela 28**). Em todos os ensaios extraíram-se as águas-mãe com acetato de etilo (4 x 10 mL) e a fração orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida, usando o evaporador rotativo. O resíduo oleoso obtido foi purificado por TLC com acetato de etilo/hexano (3:2). Os produtos obtidos puros foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C com os rendimentos descritos na **tabela 28** (Capítulo 4, pág. 169).

No caso da reação realizada em PEG-200, utilizou-se uma mistura de PEG-200 (3,5 mL) com água destilada (0,5 mL) aqueceu-se a reação a 90°C. O restante procedimento foi igual ao descrito em cima. Os produtos obtidos foram isolados puros com os rendimentos (46% do produto **68**) descritos na **tabela 29** (Capítulo 4, pág. 171) e foram caracterizados por RMN de ¹H e de ¹³C.

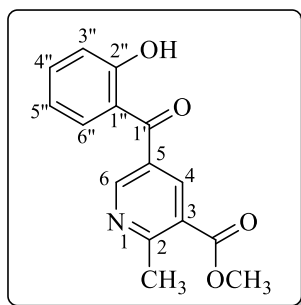
2,6-Dimetil-4-(4-oxo-4H-cromen-3-il)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (66): $\eta = 9\%$ (33,3 mg).



RMN de ^1H (300,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 2,09 (s, 6H, 2- CH_3 e 6- CH_3); 3,57 (s, 6 H, 3- CO_2CH_3 e 5- CO_2CH_3); 4,85 (s, 1 H, H-4); 7,44 (dt, 1 H, H-6'; J 7,4; 1,0 Hz); 7,75 (ddd, 1 H, H-7'; J 8,3; 7,4; 1,5 Hz); 7,95 (s, 1 H, H-2'); 8,01 (dd, 1 H, H-5'; J 7,4; 1,5 Hz); 8,19 (d, 1 H, H-8'; J 8,3 Hz); 8,97 (s, 1 H, N-H) ppm.

RMN de ^{13}C (75,47 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 18,1 (2- CH_3 e 6- CH_3); 33,1 (C-4); 50,5 (3- CO_2CH_3 e 5- CO_2CH_3); 97,8 (C-3,5); 118,1 (C-8'); 124,0 (C-8a'); 127,0 (C-6'); 125,1 (C-5'); 126,0 (C-3'); 133,6 (C-7'); 146,7 (C-2, 6); 154,2 (C-2'); 155,3 (C-4a'); 167,3 (3- CO_2CH_3 e 5- CO_2CH_3); 175,3 (C-4') ppm.

5-(2-Hidroxibenzoil)-2-metilnicotinato de metilo (67): $\eta = 31\%$ (84,1 mg).



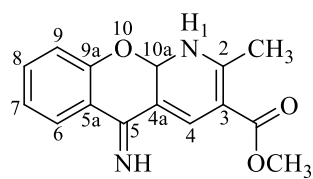
RMN de ^1H (300,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 2,80 (s, 3H, 2- CH_3); 3,87 (s, 3 H, 3- CO_2CH_3); 6,95-7,00 (m, 1 H, H-5''); 7,00-7,02 (m, 1 H, H-3''); 7,44 (dd, 1 H, H-6''; J 7,8; 1,5 Hz); 7,48 (ddd, 1 H, H-4''; J 8,6; 6,9; 1,5 Hz); 8,38 (d, 1 H, H-4, J 2,2 Hz); 8,85 (d, 1 H, H-6; J 8,8 Hz); 10,4 (s largo, 1 H, 2''-OH) ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 24,6 (2- CH_3); 52,6 (3- CO_2CH_3); 116,9 (C-3''); 119,5 (C-5''); 124,0 (C-1''); 124,7 (C-3); 130,7 (C-6''); 130,9 (C-5); 134,2 (C-4''); 138,2 (C-4); 151,9 (C-6); 156,9 (C-2''); 162,4 (C-2); 165,8 (3- CO_2CH_3); 194,6 (C-1') ppm.

EM (ESI $^+$) m/z (%): 272[(M+H) $^+$, 100].

EMAR (ESI $^+$) m/z calculado para (C₁₅H₁₄NO₄) (M+H) $^+$: 272,09230; encontrado: 272,09096.

5-Imino-2-metil-1,10a-dihidro-5H-cromen[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (68):

η = 48% (129,7 mg), sólido branco, p.f. = 233-234°C.



RMN de ^1H (300,13 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 2,82 (s, 3H, 2- CH_3); 3,88 (s, 3 H, 3- CO_2CH_3); 6,54 (d, 1 H, H-10a; J 6,2 Hz); 7,09 (dd, 1 H, H-9; J 8,4; 1,0 Hz); 7,16 (dt, 1 H, H-7; J 7,6; 1,0 Hz); 7,46 (ddd, 1 H, H-8; J 8,4; 6,9; 1,4 Hz); 7,69 (d, 1 H, NH -1; J 6,2 Hz);

8,22 (s, 1 H, H-4); 8,26 (dd, 1 H, H-6; J 7,6; 1,4 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 24,8 (2- CH_3); 52,3 (3- CO_2CH_3); 91,6 (C-10a); 118,0 (C-9); 120,5 (C-5a) 121,9 (C-7); 123,6 (C-3); 124,3 (C-4a); 124,5 (C-6); 132,2 (C-8); 136,5 (C-4); 147,9 (C-5); 153,6 (C-9a); 159,4 (C-2); 166,1 (3- CO_2CH_3) ppm.

MS (ESI $^+$) m/z (%): 272[(M+H) $^+$, 100].

EMAR (ESI $^+$) m/z calculado para (C $_{15}$ H $_{14}$ NO $_4$) (M+H) $^+$: 272,09230; encontrado: 272,09075.

7.5. Síntese de (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas e flavonas por ciclodesidratação de β -dicetonas catalisada por base em água

7.5.1. Reação de ciclodesidratação de β -dicetonas em condições de aquecimento clássico

Adicionou-se carbonato de potássio (52,52 mg, 0,38 mmol) à β -dicetona apropriada **75a-e** e **21a** (0,75 mmol) em água destilada (10-15 mL). A mistura aquecida a refluxo até o desaparecimento completo do reagente de partida (o progresso da reação foi monitorizado por TLC). Após esse período, a mistura foi acidificada a pH 3-4 com uma solução de HCl a 20% e o produto obtido foi extraído com clorofórmio (3 x 50 mL). Em alguns os casos, o composto obtido foi purificado por cromatografia em camada fina (TLC) usando diclorometano como eluente. Quando a reação foi realizada em maior escala (3,0 mmol) o produto precipitou, após arrefecimento e acidificação do meio reacional a pH 3-4 e foi isolado por filtração e recristalizado em etanol. Os compostos **76a-e** foram obtidos sob a forma de sólidos amarelos foram obtidos com bons rendimentos (**76a**, 109,86 mg, 59%; **76b**, 127,32 mg; 61%; **76c**, 148,43 mg, 70%; **76d**, 137,71 mg, 70%; **76e**, 43,99 mg, 20%), e sob

a forma de um sólido branco no caso de **84a**, (177,20 mg, rendimento quantitativo) (**tabela 34**) (Capítulo 5, pág. 206).

7.5.2. Reação de ciclodesidratação de β -dicetonas em micro-ondas em vaso aberto

Adicionou-se carbonato de potássio (52,52 mg, 0,38 mmol) à β -dicetona apropriada **75a-e/84a-e** (0,75 mmol) em água destilada (7 mL). A mistura foi colocada em refluxo sob radiação de MO usando um balão de 50 mL equipado com um condensador durante o período de tempo indicado na **tabela 35** (Capítulo 5, pág. 208). Após este período terminou-se a reação, acidificando a mistura a pH 3-4 com HCl a 20% e o produto foi extraído com clorofórmio (3 x 50 mL). Em alguns casos, o composto obtido foi purificado por TLC, usando diclorometano como eluente. Os compostos foram obtidos sob a forma de sólidos amarelos com bons rendimentos (**75a**, 122,9 mg, 66%; **75b**, 116,89 mg, 56%; **75c**, 122,98 mg, 58%; **75d**, 108,2 mg, 55%; **75e**, 123,17 mg, 56%).

7.5.3. Reação de ciclodesidratação de β -dicetonas em micro-ondas em vaso fechado

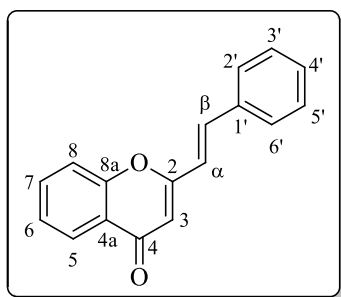
Adicionou-se carbonato de potássio (0,5 equiv ou 0,05 equiv) à β -dicetona apropriada **75a-e** e **84a,b** (0,19 mmol) em água destilada (3,5 mL). A mistura foi aquecida a 120°C ou 200°C e 100 psi de pressão num tubo selado de 10 mL, sob radiação de MO durante o período de tempo indicado nas tabelas **35**, **36** e **37** (Capítulo 5, págs. 208, 209, 211). Após este período, a mistura foi acidificada a pH 3-4 com uma solução de HCl a 20% e o produto foi extraído com clorofórmio (3 x 50 mL). Em alguns casos, o composto obtido foi purificado por TLC usando diclorometano como eluente. Os compostos foram obtidos sob a forma de sólidos amarelos com bons rendimentos (a 120°C **76a**, 31,6 mg, 67%; **76b**, 40,7 mg, 77%; **76c**, 35,4 mg, 66%; **76d**, 28,4 mg, 57%; **76e**, 33,4 mg, 60%. A 200 °C **76a**, 30,7 mg, 65%; **76b**, 39,7 mg, 75%; **76c**, 34,4 mg, 64%; **76d**, 33,9 mg, 68%; **76e**, 38,4 mg, 69%) ou de sólidos brancos (**22a**, 44,9 mg, rendimento quantitativo, **22b**, 28,7 mg, 46%).

7.5.4. Reação de ciclodesidratação de β -dicetonas em aquecimento ôhmico

Adicionou-se carbonato de potássio (0,5 equiv) à β -dicetona apropriada **75a-e** (0,19 mmol) em água destilada (4 mL). A mistura foi aquecida a 100°C no reator de AO durante o período de tempo indicado na tabela **38** (Capítulo 5, pág. 212). Após este período, a mistura foi acidificada a pH 3-4 com uma solução de HCl a 20% e o produto foi extraído com clorofórmio (3 x 50 mL). Em alguns casos, o composto obtido foi purificado por TLC usando diclorometano como eluente. Os compostos foram obtidos sob a forma de sólidos amarelos com rendimentos moderados (**76a**, 25,9 mg, 55%; **76b**, 26,4 mg, 50%; **76c**, 16,6 mg, 31%; **76e**, 16,2 mg, 29%).

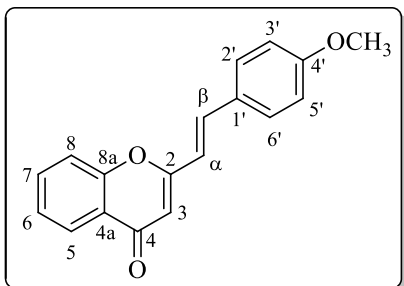
Na caracterização dos compostos que se seguem, apenas se obteve o espectro de RMN de ^1H para confirmação da estrutura destes compostos, uma vez que são já compostos conhecidos e reportados na literatura, pelo que não se efetuou a sua caracterização completa, razão pela qual não são apresentados os dados de RMN de ^{13}C , EM e EMAR.

(E)-2-estiril-4H-cromen-4-ona (76a): η = 67% (129,9mg); sólido amarelo claro; p.f 136-137°C.



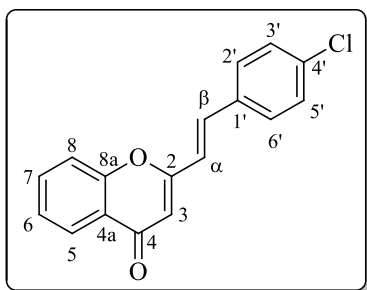
RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ_{H} 6,35 (s, 3H, H-3); 6,80 (d, 1H, H- α , J 16,0 Hz); 7,38-7,46 (m, 4H, H-3', 5'; H-4', H-6'), 7,51-7,66 (m, 4H, H-2', 6; H-8, H- β); 7,69 (dt, 1H, H-7, J 7,1; 1,6 Hz); 8,20 (dd, 1H, H-5, J 8,0; 1,6 Hz) ppm

(E)-2-[2-(4-Metoxifenil)vinil]-4H-cromen-4-ona (76b): η = 77% (40,7 mg); sólido amarelo claro; p.f 125-126°C.



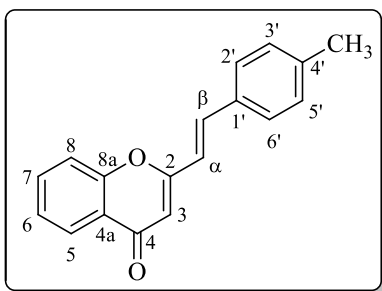
RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ_{H} 6,30 (s, 1H, H-3); 6,66 (d, 1H, H- α , J 16,0 Hz); 6,95 (d, 2H, H-3', 5', J 6,9 Hz), 7,39 (dt, 1H, H-6, J 7,4; 0,8 Hz); 7,51-7,61 (m, 1H, H-8); 7,54 (d, 2H, H-2', 6' J 8,7 Hz); 7,59 (1H, H- β , J 16,0 Hz); 7,68 (ddd, 1H, H-7, J 8,5; 7,4; 1,6 Hz); 8,20 (dd, 1H, H-5, J 7,4; 1,6 Hz) ppm.

(E)-2-[2-(4-Clorofenil)vinil]-4H-cromen-4-ona (76c): η = 66% (35,4 mg); sólido amarelo claro; p.f 218-219°C.



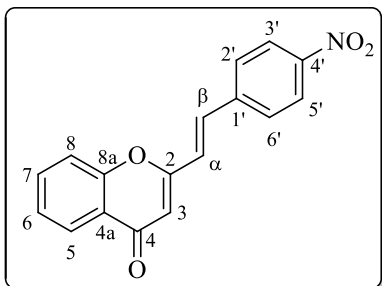
RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ_{H} 6,34 (s, 1H, H-3); 6,77 (d, 1H, H- α , J 16,0 Hz); 7,38-7,43 (m, 1H, H-6), 7,40 (d, 2H, H-3', 5', J 6,9 Hz); 7,50-7,54 (m, 3H, H-2', 6'; H-8); 7,57 (d, 1H, H- β , J 16,0 Hz); 7,69 (ddd, 1H, H-7, J 8,5; 7,0; 1,6 Hz); 8,20 (dd, 1H, H-5, J 7,9; 1,6 Hz) ppm.

(E)-2-[2-(4-Metilfenil)vinil]-4H-cromen-4-ona (76d): η = 57% (28,4 mg), sólido amarelo claro; p.f 158-159°C.



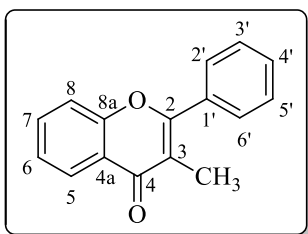
RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2,39 (s, 3H, CH_3); 6,31 (s, 1H, H-3); 6,74 (d, 1H, H- α , J 16,0 Hz); 7,22 (d, 2H, H-3', 5', J 8,0 Hz), 7,38 (dt, 1H, H-6, J 7,5; 0,8); 7,48 (d, 2H, H-2', 6', J 8,0 Hz); 7,50-7,56 (m, 2H, H-8); 7,58 (d, 1H, H- β , J 16 Hz); 7,67 (ddd, 1H, H-7, J 8,0, 7,5; 1,6 Hz); 8,19 (dd, 1H, H-5, J 7,5; 1,6 Hz) ppm.

(E)-2-[2-(4-Nitrofenil)vinil]-4H-cromen-4-ona (76e): η = 60% (33,4 mg); sólido amarelo alaranjado; p.f 276-278°C.



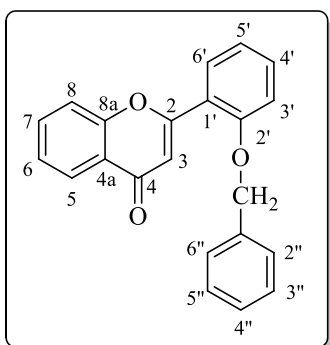
RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ_{H} 6,59 (s, 1H, H-3); 6,92 (d, 2H, H-2', 6', J 8,6 Hz); 6,98 (d, 1H, H- α , J 16,5 Hz); 7,14 (d, 1H, H- β , J 16,5 Hz); 7,21-7,38 (m, 2H, H-6 e H-8); 7,41-7,51 (m, 1H, H-7); 7,48 (d, 2H, H-3' 5', J 8,6 Hz); 8,04-8,08 (m, 1H, H-5) ppm.

3-Metilflavona (85a): η = Quantitativo (44,9); sólido branco; p.f 73-74°C



RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2,18 (s, 3H, CH_3); 7,40 (ddd, 1H, H-6, J 8,0; 7,0; 1,1 Hz); 7,46 (dd, 1H, H-8, J 8,8; 1,1 Hz); 7,52-7,55 (m, 3H, H-2', 6'; H-4'); 7,63-7,69 (m, 3H, H-7, H-3', 5'); 8,28 (dd, 1H, H-5, J 8,0; 1,7 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz, CDCl_3): δ_{C} 11,7 (CH_3); 117,6 (C-3); 117,9 (C-8); 122,5 (C-4^a); 124,7 (C-6); 125,9 (C-5); 128,4 (C-2', 6'); 128,9 (C3', 5'); 130,2 (C-4'); 133,3 (C-2); 156,1 (C-8a); 161,0 (C-1'); 178,9 (C=O) ppm.

2'-Benzoíloxi-4-flavona (85b): η = 46% (28,7 mg); sólido branco; p.f: 82-84°C.



RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ_{H} 5,24 (s, 2H, CH_2); 7,06-7,14 (m, 2H, H-3', 5'); 7,09 (s, 1H, H-3); 7,32-7,47 (m, 7H, H-6, H-4'; H-4''; H-3'', 5'', H-2'', 6''); 7,50 (dd, 1H, H-8, J 8,5; 0,9 Hz); 7,68 (ddd, 1H, H-7, J 8,5; 7,2; 1,5); 7,85 (dd, 1H, H-6', J 7,7; 1,7 Hz) 8,24 (dd, 1H, H-5, J 8,9; 1,5 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C** (75,47 MHz, CDCl_3): δ_{C} 70,6 (CH_2); 112,7 (C-3); 113,4 (C-3'); 118,0 (C-8); 121,0 (C-5'); 121,7 (C-1'); 123,9 (C-4); 124,9 (C-6); 125,7 (C-5); 126,9 (C-2'', 6''); 128,0 (C-4); 128,7 (C3'', 5''); 129,6 (C-6'); 132,3 (C-4'); 133,5 (C-7); 136,2 (C-1''); 156,5 (C-8a); 156,9 (C-2); 161,5 (C-2'); 178,7 (C=O) ppm.

8. Bibliografia

- [1] (a) C. O. Kappe, *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43*, 6250-6284; (b) C. O. Kappe, *Chemical Society Reviews* **2008**, *37*, 1127-1139; (c) C.-J. Li, *Chemical Reviews* **2005**, *105*, 3095-3166.
- [2] (a) A. de la Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, *Chemical Society Reviews* **2005**, *34*, 164-178; (b) D. Dallinger, C. O. Kappe, *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 2563-2591; (c) T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Chemistry – A European Journal* **2011**, *17*, 11956-11968.
- [3] (a) T. Razzaq, C. O. Kappe, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 123-132; (b) M. Nuchter, B. Ondruschka, W. Bonrath, A. Gum, *Green Chemistry* **2004**, *6*, 128-141.
- [4] (a) E. Kang, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1029-1030; (b) J. H. Clark, *Green Chemistry* **2006**, *8*, 17-21; (c) N. Winterton, *Green Chemistry* **2001**, *3*, G73-G75.
- [5] (a) P. T. Anastas, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1026-1027; (b) P. G. Jessop, *Green Chemistry* **2011**, *13*, 1391-1398.
- [6] (a) K. Uemura, S. Isobe, *Journal of Food Engineering* **2002**, *53*, 203-207; (b) M. Izadifar, D. Mowla, *Journal of Food Engineering* **2003**, *58*, 325-329.
- [7] (a) P. Butz, B. Tauscher, *Food Research International* **2002**, *35*, 279-284; (b) C. P. Samaranayake, S. K. Sastry, *Journal of Electroanalytical Chemistry* **2005**, *577*, 125-135.
- [8] <http://www.cfsan.fda.gov/~comm/ift-ohm.html>, **2009**.
- [9] (a) S. K. Sastry, S. Jun, R. Somavat, C. Samaranayake, A. Yousef, R. B. Pandit, *Annals of the New York Academy of Sciences* **2009**, *1161*, 562-569; (b) A. A. Vicente, I. Castro, J. A. Teixeira, "Ohmic heating for food processing. In: *Thermal Food Processing: Modeling, Quality Assurance, and Innovations*", CRC Press, New York (ISBN 1-57444-628-2), **2006**; (c) I. Castro, B. Macedo, J. A. Teixeira, A. A. Vicente, *Journal of Food Science* **2004**, *69*, C696-C701.
- [10] S. K. Sastry, *Novel food processing technologies* (Ed.: Gustavo V. Barbosa-Cánovas, Maria S. Tapia, M. Pilar Cano), CRC press, Boce Raton, FL, **2005**.
- [11] (a) U. M. Lindström, *Chemical Reviews* **2002**, *102*, 2751-2772; (b) N. R. Candeias, L. S. C. Branco, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, A. F. Trindade, *Chemical Reviews* **2009**, *109*, 2703-2802; (c) I. T. Horvath, *Green Chemistry* **2008**, *10*, 1024-1028.
- [12] J. M. Osepchuk, in *IEEE MTT-S International Microwave Symposium Digest 5165967*, **2009**, p. 1397.
- [13] (a) R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 279-282; (b) R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 4945-4948.
- [14] V. L. M. Silva, A. M. G. Silva, C. Queirós, J. Pinto, *SPQ- Boletim da Química* **2012**, *125*, 61-68.
- [15] M. Taylor, *Developments in Microwave Chemistry*, Evalueserve, RSC, **2005**.
- [16] Patente Self-turning Patented Focused™ single-mode cavity system, (por CEM Corporation.).
- [17] C. Strauss, R. Varma, in *Microwave Methods in Organic Synthesis*, Vol. 266 (Eds.: M. Larhed, K. Olofsson), Springer Berlin Heidelberg, **2006**, pp. 199-231.
- [18] (a) M. J. Gronnow, R. J. White, J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *Organic Process Research & Development* **2005**, *9*, 516-518; (b) J. D. Moseley, C. O. Kappe, *Green Chemistry* **2011**, *13*, 794-806.
- [19] J. D. Moseley, E. K. Woodman, *Energy & Fuels* **2009**, *23*, 5438-5447.
- [20] (a) A. S. Jennifer M. Kremsner, C. O. Kappe, *Topics in Current Chemistry* **2006**, *266*, 233-278; (b) H. Lehmann, L. LaVecchia, *Organic Process Research & Development* **2010**, *14*, 650-656.
- [21] T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Macromolecular Rapid Communications* **2007**, *28*, 395-410.
- [22] J. Robinson, S. Kingman, D. Irvine, P. Licence, A. Smith, G. Dimitrakakis, D. Obermayer, C. O. Kappe, *Physical Chemistry Chemical Physics* **2010**, *12*, 4750-4758.
- [23] C. Reichardt, *Organic Process Research & Development* **2006**, *11*, 105-113.
- [24] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.
- [25] (a) P. A. Grieco, K. Yoshida, P. Garner, *The Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48*, 3137-3139; (b) P. A. Grieco, P. Garner, Z. He, *Tetrahedron Letters* **1983**, *24*, 1897-1900; (c) D. C. Rideout, R. Breslow, *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102*, 7816-7817; (d) S. Otto, J. B. F. N. Engberts, *Pure and Applied Chemistry* **2000**, *72*, 1365-1372; (e) S. Otto, W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, *The Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, 5372-5376; (f) J. B. F. N. Engberts, M. J. Blandamer, *Chemical Communications* **2001**, 1701-1708.
- [26] R. Breslow, U. Maitra, D. Rideout, *Tetrahedron Letters* **1983**, *24*, 1901-1904.

- [27] (a) M. Siskin, G. Brons, S. N. Vaughn, A. R. Katritzky, M. Balasubramanian, *Energy & Fuels* **1990**, *4*, 488-492; (b) M. Siskin, A. R. Katritzky, *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis* **2000**, *54*, 193-214.
- [28] K. S. Pitzer, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1983**, *80*, 4575-4576.
- [29] (a) E. Ulrich Franck, *The Journal of Chemical Thermodynamics* **1987**, *19*, 225-242; (b) G. C. Akerlof, H. I. Oshry, *Journal of the American Chemical Society* **1950**, *72*, 2844-2847.
- [30] E. J. Parsons, *Organometallics* **1995**, *14*, 3810-3816.
- [31] J. An, L. Bagnell, T. Cablewski, C. R. Strauss, R. W. Trainor, *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 2505-2511.
- [32] B. T. Simoneit, *Origins of life and evolution of the biosphere*, **1995**, *25*, 119-140.
- [33] P. E. Savage, *Chemical Reviews* **1999**, *99*, 603-622.
- [34] N. S. Kus, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 949-958.
- [35] J. S. Brown, J. P. Hallett, D. Bush, C. A. Eckert, *Journal of Chemical & Engineering Data* **2000**, *45*, 846-850.
- [36] (a) M. M. Hoffmann, M. S. Conradi, *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119*, 3811-3817; (b) G. P. Robbins, J. P. Hallett, D. Bush, C. A. Eckert, *Fluid Phase Equilibria* **2007**, *253*, 48-53.
- [37] Z.-M. Wang, K. B. Sharpless, *The Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, 8302-8303.
- [38] V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, *40*, 3455-3457.
- [39] Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 7945-7950.
- [40] S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 3275-3279.
- [41] R. N. Butler, A. G. Coyne, *Chemical Reviews* **2010**, *110*, 6302-6337.
- [42] A. Chanda, V. V. Fokin, *Chemical Reviews* **2009**, *109*, 725-748.
- [43] K. Itami, J.-I. Yoshida, *The Chemical Record* **2002**, *2*, 213-224.
- [44] (a) A. P. Brogan, T. J. Dickerson, K. D. Janda, *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45*, 8100-8102; (b) Y. Hayashi, *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45*, 8103-8104.
- [45] B. H. Lipshutz, G. T. Aguinardo, S. Ghorai, K. Voigtritter, *Organic Letters* **2008**, *10*, 1325-1328.
- [46] S. K. Sastry, J. T. Barach, *Journal of Food Science* **2000**, *65*, 42-46.
- [47] M. C. Knirsch, C. A. Santos, A. A. Vicente, T. C. V. Penna, *Trends in Food Science & Technology* **2010**, *21*, 436-441.
- [48] D. R. Anderson, Kansas State University (Manhattan, Kansas), **2008**.
- [49] G. J. Shugar, J. T. Ballinger, *Chemical Technicians' Ready Reference Handbook*, McGraw-Hill, Inc., **1996**.
- [50] M. C. Knirsch, Mestrado thesis, Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas (São Paulo, Brasil), **2010**.
- [51] (a) T. Imai, K. Uemura, N. Ishida, S. Yoshizaki, A. Noguchi, *International Journal of Food Science & Technology* **1995**, *30*, 461-472; (b) I. Castro, J. A. Teixeira, S. Salengke, S. K. Sastry, A. A. Vicente, *Journal of Food Process Engineering* **2003**, *26*, 17-29; (c) H. J. Kim, Y. M. Choi, T. C. S. Yang, I. A. Taub, P. Tempest, P. Skudder, *Food Technology* **1996**, *50*, 253-261; (d) D. L. Parrott, *Food Technology* **1992**, *45*, 68-72; (e) G. S. Tucker, *Journal of Food Science* **2004**, *69*, CRH102-CRH104.
- [52] M. Lima, B. F. Heskitt, L. L. Burianek, S. E. Nokes, S. K. Sastry, *Journal of Food Processing and Preservation* **1999**, *23*, 421-443.
- [53] (a) S. Palaniappan, S. Sastry, *Control of foodborne microorganisms* (Ed.: J. N. S. In V. K. Juneja), Marcel Dekker, New York, **2002**; (b) J. Rice, *Food Processing* **1995**, *56*, 87-91; (c) C. S. Wang, S. Z. Kuo, L. L. Kuo-Huang, J. S. B. Wu, *Journal of Food Science* **2001**, *66*, 284-288.
- [54] V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, L. M. N. B. F. Santos, A. M. G. Silva, J. Pinto, R. Enes, J. A. S. Cavaleiro, J. A. A. Vicente, J. A. C. Teixeira, A. Morais, J. C. S. Costa, , *Vol. Patent Portuguesa n° 105908*, Portugal, **2011-09-27**.
- [55] C. Angrish, A. Kumar, S. M. S. Chauhan, *Indian Journal of Chemistry* **2005**, *44B*, 1515-1518.
- [56] J. A. Zoltewicz, *Topics in Current Chemistry* **1975**, *59*, 33-64.
- [57] I. C. Cohen, J. Norcup, J. H. A. Ruzicka, B. B. Wheals, *Journal of Chromatography A* **1969**, *44*, 251-255.
- [58] R. G. Soengas, V. L. M. Silva, J. Pinto, H. Rodríguez-Solla, A. M. S. Silva, *European Journal of Organic Chemistry* **2016**, *2016*, 99-107.
- [59] J. Pinto, V. L. M. Silva, A. M. G. Silva, A. M. S. Silva, J. C. S. Costa, L. M. N. B. F. Santos, R. Enes, J. A. S. Cavaleiro, A. A. M. O. S. Vicente, J. A. C. Teixeira, *Green Chemistry* **2013**, *15*, 970-975.
- [60] A. Kumar, *Chemical Reviews* **2000**, *101*, 1-20.

- [61] (a) O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1928**, 460, 98-122; (b) J. Sauer, R. Sustmann, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1980**, 19, 779-807.
- [62] R. Breslow, *Accounts of Chemical Research* **1991**, 24, 159-164.
- [63] R. Breslow, C. J. Rizzo, *Journal of the American Chemical Society* **1991**, 113, 4340-4341.
- [64] A. Kumar, S. S. Pawar, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1745-1749.
- [65] M. P. D. Mahindaratne, B. A. Quiñones, A. Recio Iii, E. A. Rodriguez, F. J. Lakner, G. R. Negrete, *Tetrahedron* **2005**, 61, 9495-9501.
- [66] (a) R. Breslow, Z. Zhu, *Journal of the American Chemical Society* **1995**, 117, 9923-9924; (b) R. Breslow, K. Groves, M. U. Mayer, *Pure and Applied Chemistry* **1998**, 70, 1933-1938.
- [67] (a) J. B. F. N. Engberts, S. Otto, *Pure and Applied Chemistry* **2000**, 72, 1365-1372; (b) K. E. Myers, K. Kumar, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, 12025-12026; (c) J. I. García, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, 70, 1456-1458.
- [68] J. F. Burnett, R. E. Zahler, *Chemical Reviews* **1951**, 49, 273-412.
- [69] Y.-J. Cherng, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8287-8289.
- [70] Y. Ju, R. S. Varma, *Green Chemistry* **2004**, 6, 219-221.
- [71] (a) S. Caspe, *Journal of the American Chemical Society* **1932**, 54, 4457-4457; (b) W. J. Hickinbottom, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1930**, 992-994.
- [72] (a) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633-9695; (b) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chemical Reviews* **2002**, 102, 1359-1470; (c) F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* **2004**, 15, 2419-2440; (d) N. E. Leadbeater, *Chemical Communications* **2005**, 2881-2902.
- [73] P. Ertl, S. Jelfs, J. Mühlbacher, A. Schuffenhauer, P. Selzer, *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, 49, 4568-4573.
- [74] (a) R. W. DeSimone, K. S. Currie, S. A. Mitchell, J. W. Darrow, D. A. Pippin, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* **2004**, 7, 473-493; (b) C. Mugnaini, C. Falciani, M. De Rosa, A. Brizzi, S. Pasquini, F. Corelli, *Tetrahedron* **2011**, 67, 5776-5783.
- [75] C. Mugnaini, S. Pasquini, F. Corelli, *Current Medicinal Chemistry*, 16, 1746-1767.
- [76] (a) G. H. Jin, S. K. Ha, H. M. Park, B. Kang, S. Y. Kim, H.-D. Kim, J.-H. Ryu, R. Jeon, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, 18, 4092-4094; (b) L. Klampfer, *Current Cancer Drug Targets* **2006**, 6, 107-121.
- [77] E. Lager, P. Andersson, J. Nilsson, I. Pettersson, E. Ø. Nielsen, M. Nielsen, O. Sterner, T. Liljefors, *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, 49, 2526-2533.
- [78] C.-H. Park, J. Lee, H. Y. Jung, M. J. Kim, S. H. Lim, H. T. Yeo, E. C. Choi, E. J. Yoon, K. W. Kim, J. H. Cha, S.-H. Kim, D.-J. Chang, D.-Y. Kwon, F. Li, Y.-G. Suh, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, 15, 6517-6526.
- [79] (a) B. Lucero, C. R. Gomes, I. C. Frugulhetti, L. V. Faro, L. S. Alvarenga, M. C. B. V. Souza, T. M. L. Souza, V. F. Ferreira, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, 16, 1010-1013; (b) S. Massari, D. Daelemans, M. L. Barreca, A. Knezevich, S. Sabatini, V. Cecchetti, A. Marcello, C. Pannecouque, O. Tabarrini, *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 53, 641-648.
- [80] (a) L. Li, H.-K. Wang, S.-C. Kuo, T.-S. Wu, A. Mauger, C. M. Lin, E. Hamel, K.-H. Lee, *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, 37, 3400-3407; (b) Y. Xia, Z.-Y. Yang, P. Xia, K. F. Bastow, Y. Nakanishi, P. Nampoothiri, E. Hamel, A. Brossi, K.-H. Lee, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, 13, 2891-2893; (c) Y.-Y. Lai, L.-J. Huang, K.-H. Lee, Z. Xiao, K. F. Bastow, T. Yamori, S.-C. Kuo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, 13, 265-275; (d) S.-C. Hsu, J.-S. Yang, C.-L. Kuo, C. Lo, J.-P. Lin, T.-C. Hsia, J.-J. Lin, K.-C. Lai, H.-M. Kuo, L.-J. Huang, S.-C. Kuo, W. G. Wood, J.-G. Chung, *Journal of Orthopaedic Research* **2009**, 27, 1637-1644.
- [81] Z. Sui, V. N. Nguyen, J. Altom, J. Fernandez, J. J. Hilliard, J. I. Bernstein, J. F. Barrett, K. A. Ohemeng, *European Journal of Medicinal Chemistry* **1999**, 34, 381-387.
- [82] L.-J. Huang, M.-C. Hsieh, C.-M. Teng, K.-H. Lee, S.-C. Kuo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1998**, 6, 1657-1662.
- [83] A. R. P. Ambrozini, P. C. Vieira, J. B. Fernandes, M. F. G. F. Silva, *Química Nova* **2008**, 31, 740-743.
- [84] P. Traxler, J. Green, H. Mett, U. Séquin, P. Furet, *Journal of Medicinal Chemistry* **1999**, 42, 1018-1026.
- [85] M. Hadjeri, M. Barbier, X. Ronot, A.-M. Mariotte, A. Boumendjel, J. Boutonnat, *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, 46, 2125-2131.
- [86] Z. Xiao, H. Li, L. Shi, P. Lv, Z. Song, H. Zhu, *ChemMedChem* **2008**, 3, 1077-1082.

- [87] (a) R. W. Winter, J. X. Kelly, M. J. Smilkstein, R. Dodean, D. Hinrichs, M. K. Riscoe, *Experimental Parasitology* **2008**, *118*, 487-497; (b) R. M. Cross, A. Monastyrskyi, T. S. Mutka, J. N. Burrows, D. E. Kyle, R. Manetsch, *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *53*, 7076-7094.
- [88] (a) M. Conrad, L. Limpach, *Chemische Berichte*, **1887**, *20*, 944-959; (b) R. H. Manske, *Chemical Reviews* **1942**, *30*, 113-144; (c) B. Staskun, S. S. Israelstam, *The Journal of Organic Chemistry* **1961**, *26*, 3191-3193.
- [89] T. Nishiwaki, H. Kikukawa, T. Kawaji, *Journal of Fluorine Chemistry* **1995**, *73*, 41-46.
- [90] O. Meth-Cohn, D. L. Taylor, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12869-12882.
- [91] (a) A. I. S. Almeida, V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett* **2008**, *2008*, 2593-2596; (b) A. I. S. Almeida, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett* **2010**, *2010*, 462-466; (c) V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett* **2010**, *2010*, 2565-2570; (d) A. I. S. Almeida, V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett* **2012**, *23*, 889-892.
- [92] (a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Letters* **1979**, *20*, 3437-3440; (b) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synthetic Communications* **1981**, *11*, 513-519; (c) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 2457-2483; (d) I. Maluenda, O. Navarro, *Molecules* **2015**, *20*, 7528.
- [93] E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* Wiley-Interscience, New York, USA, **2002**.
- [94] N. Miyaura, *Topics in Current Chemistry* **2002**, *219*, 11-59.
- [95] A. Suzuki, *Journal of Organometallic Chemistry* **2002**, *653*, 83-90.
- [96] (a) H. Tomori, J. M. Fox, S. L. Buchwald, *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 5334-5341; (b) R. Capdeville, E. Buchdunger, J. Zimmermann, A. Matter, *Nat Rev Drug Discov* **2002**, *1*, 493-502; (c) M. Kertesz, C. H. Choi, S. Yang, *Chemical Reviews* **2005**, *105*, 3448-3481; (d) S. Lightowler, M. Hird, *Chemistry of Materials* **2005**, *17*, 5538-5549.
- [97] A. Suzuki, *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 6722-6737.
- [98] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chemical Society Reviews* **2014**, *43*, 412-443.
- [99] (a) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 4176-4211; (b) G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 15195-15201.
- [100] (a) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 4020-4028; (b) D. Zim, A. S. Gruber, G. Ebeling, J. Dupont, A. L. Monteiro, *Organic Letters* **2000**, *2*, 2881-2884.
- [101] (a) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 9550-9561; (b) A. Alimardanov, L. S. Vondervoort, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, *346*, 1812-1817.
- [102] (a) A. A. C. Braga, G. Ujaque, F. Maseras, *Organometallics* **2006**, *25*, 3647-3658; (b) A. A. C. Braga, N. H. Morgon, G. Ujaque, F. Maseras, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 9298-9307; (c) A. A. C. Braga, N. H. Morgon, G. Ujaque, A. Lledós, F. Maseras, *Journal of Organometallic Chemistry* **2006**, *691*, 4459-4466; (d) R. Glaser, N. Knotts, *The Journal of Physical Chemistry A* **2006**, *110*, 1295-1304.
- [103] N. Miyaura, K. Yamada, H. Sugimoto, A. Suzuki, *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107*, 972-980.
- [104] (a) C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chemistry – A European Journal* **2011**, *17*, 2492-2503; (b) B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 2116-2119; (c) A. F. Schmidt, A. A. Kurokhina, E. V. Larina, *Russ J Gen Chem* **2011**, *81*, 1573-1574.
- [105] C. F. R. A. C. Lima, A. S. M. C. Rodrigues, V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, L. M. N. B. F. Santos, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 1291-1302.
- [106] T. I. Wallow, B. M. Novak, *The Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, 5034-5037.
- [107] (a) A. K. L. Yuen, C. A. Hutton, *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 7899-7903; (b) C. M. Nunes, A. L. Monteiro, *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1443-1447; (c) A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 6985-6986.
- [108] (a) C.-J. Li, *Accounts of Chemical Research* **2002**, *35*, 533-538; (b) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3047-3101; (c) V. Polshettiwar, A. Decottignies, C. Len, A. Fihri, *ChemSusChem* **2010**, *3*, 502-522; (d) N. Miyaura, in *Cross-Coupling Reactions*, Vol. 219, **2002**, pp. 11-59; (e) S. Liu, J. Xiao, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2007**, *270*, 1-43; (f) C. Liu, Y. Zhang, N. Liu, J. Qiu, *Green Chemistry* **2012**, *14*, 2999-3003; (g) A. Decottignies, A. Fihri, G. Azemar, F. Djedaini-Pilard, C. Len, *Catalysis Communications* **2013**, *32*, 101-107.
- [109] R. M. Cross, R. Manetsch, *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 8654-8657.

- [110] (a) C. M. Starks, *Journal of the American Chemical Society* **1971**, 93, 195-199; (b) M. Makosza, *Pure Applied Chemistry*, **2000**, 72, 1399-1403.
- [111] (a) M. T. Reetz, J. G. de Vries, *Chemical Communications* **2004**, 1559-1563; (b) M. T. Reetz, E. Westermann, R. Lohmer, G. Lohmer, *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 8449-8452; (c) A. H. M. de Vries, J. M. C. A. Mulders, J. H. M. Mommers, H. J. W. Henderickx, J. G. de Vries, *Organic Letters* **2003**, 5, 3285-3288; (d) J. G. de Vries, A. H. M. de Vries, *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, 2003, 799-811; (e) A. Fihri, D. Luart, C. Len, A. Solhy, C. Chevrin, V. Polshettiwar, *Dalton Transactions* **2011**, 40, 3116-3121.
- [112] (a) M. T. Reetz, E. Westermann, *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, 39, 165-168; (b) M. T. Reetz, R. Breinbauer, K. Wanninger, *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 4499-4502; (c) M. Beller, H. Fischer, K. Kühlein, C. P. Reisinger, W. A. Herrmann, *Journal of Organometallic Chemistry* **1996**, 520, 257-259.
- [113] J. A. Creighton, D. G. Eadon, *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions* **1991**, 87, 3881-3891.
- [114] Y. Li, X. M. Hong, D. M. Collard, M. A. El-Sayed, *Organic Letters* **2000**, 2, 2385-2388.
- [115] (a) D. Astruc, *Inorganic Chemistry* **2007**, 46, 1884-1894; (b) V. P. Ananikov, I. P. Beletskaya, *Organometallics* **2012**, 31, 1595-1604.
- [116] C. F. R. A. C. Lima, J. E. Rodriguez-Borges, L. M. N. B. F. Santos, *Tetrahedron* **2011**, 67, 689-697.
- [117] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry* (Ed.: U. S. Books), **2006**, p. 147.
- [118] (a) D. G. Hall, in *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials* (Ed.: W. Wiley-VCH), **2011**; (b) J. Yan, G. Springsteen, S. Deeter, B. Wang, *Tetrahedron* **2004**, 60, 11205-11209.
- [119] A. Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, Vol. 1, **2004**.
- [120] (a) M. Balci, *Basic ¹H- and ¹³C-NMR Spectroscopy*, Elsevier, **2005**; (b) R. S. G. R. Seixas, Tese de Doutorado thesis, Universidade de Aveiro **2011**.
- [121] (a) J. P. Michael, *Natural Product Reports* **1997**, 14, 605-618; (b) A. M. E. a. A. M. Jones, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2003**, 51, 13-20; (c) J. P. Michael, *Natural Product Reports* **2008**, 25, 166-187; (d) H. Huse, M. Whiteley, *Chemical Reviews* **2011**, 111, 152-159.
- [122] (a) M. Asif, *Annals of Medicinal Chemistry and Research* **2015**, 1, 1004; (b) C. Sissi, M. Palumbo, *Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents* **2003**, 3, 439-450; (c) A. A. a. M. Daneshitalab, *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* **2012**, 15, 52-72.
- [123] M. G. Cascio, D. Bolognini, R. G. Pertwee, E. Palazzo, F. Corelli, S. Pasquini, V. Di Marzo, S. Maione, *Pharmacological Research* **2010**, 61, 349-354.
- [124] V. P. C. S. A. Sonawane, M. S. Shingare, B. K. Karale, *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry* **2002**, 12, 65-66.
- [125] R. S. G. R. Seixas, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett* **2010**, 2010, 2257-2262.
- [126] A. I. S. Almeida, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett* **2010**, 2010, 462-466.
- [127] (a) H.-U. Blaser, A. Indolese, A. Schnyder, H. Steiner, M. Studer, *Journal of Molecular Catalysis A: Catalysis* **2001**, 173, 3-18; (b) C. Tucker, J. de Vries, *Topics in Catalysis* **2002**, 19, 111-118; (c) H.-U. Blaser, A. Indolese, F. Naud, U. Nettekoven, A. Schnyder, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, 346, 1583-1598.
- [128] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chemical Reviews* **2000**, 100, 3009-3066.
- [129] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1971**, 44, 581.
- [130] R. F. Heck, J. P. Nolley, *The Journal of Organic Chemistry* **1972**, 37, 2320-2322.
- [131] (a) C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, 11, 3009-3013; (b) A. K. Fumiyuki Ozawa, Tamio Hayashi, *Chemistry Letters* **1992**, 21, 2177-2180; (c) C. Amatore, E. Carre, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1995**, 14, 1818-1826.
- [132] (a) M. Ioele, G. Ortaggi, M. Scarsella, G. Sleiter, *Polyhedron* **1991**, 10, 2475-2476; (b) V. V. Grushin, H. Alper, *Organometallics* **1993**, 12, 1890-1901; (c) V. V. Grushin, *Journal of the American Chemical Society* **1999**, 121, 5831-5832.
- [133] P. Roffia, G. Gregorio, F. Conti, G. F. Pregaglia, R. Ugo, *Journal of Molecular Catalysis* **1977**, 2, 191-201.
- [134] A. J. C. Amatore, M. J. Medeiros, *New Journal of Chemistry* **1996**, 20, 143.
- [135] (a) M. R. Mason, J. G. Verkade, *Organometallics* **1992**, 11, 2212-2220; (b) P. A. McLaughlin, J. G. Verkade, *Organometallics* **1998**, 17, 5937-5940.

- [136] (a) M. T. Reetz, G. Lohmer, R. Schwickardi, *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37*, 481-483; (b) J. E. L. Dullius, P. A. Z. Suarez, S. Einloft, R. F. de Souza, J. Dupont, J. Fischer, A. De Cian, *Organometallics* **1998**, *17*, 815-819.
- [137] W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1995**, *34*, 2371-2374.
- [138] (a) Z. Rappoport, *Accounts of Chemical Research* **1981**, *14*, 7-15; (b) M. R. Crampton, *Organic Reaction Mechanisms*, John Wiley & Sons Ltd, New York, **1995**.
- [139] A. Jutand, A. Mosleh, *Organometallics* **1995**, *14*, 1810-1817.
- [140] A. L. Casado, P. Espinet, *Organometallics* **1998**, *17*, 954-959.
- [141] (a) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 1417-1419; (b) W. Cabri, I. Candiani, S. DeBernardinis, F. Francalanci, S. Penco, R. Santo, *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56*, 5796-5800; (c) Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Chemistry Letters* **1990**, *19*, 1953-1954.
- [142] (a) L. F. Tietze, R. Schimpf, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1994**, *33*, 1089-1091; (b) K. Karabelas, C. Westerlund, A. Hallberg, *The Journal of Organic Chemistry* **1985**, *50*, 3896-3900; (c) K. Karabelas, A. Hallberg, *Acta Chemica Scandinavica* **1990**, *44*, 257-261; (d) T. Jeffery, *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 1673-1676.
- [143] (a) B. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477; (b) B. M. Trost, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1995**, *34*, 259-281.
- [144] T. Jeffery, *Advances in Metal-Organic Chemistry*, Vol. 5, Jai Press Inc, Greenwich, CT, **1996**.
- [145] (a) T. Jeffery, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1984**, 1287-1289; (b) T. Jeffery, *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 2667-2670; (c) T. Jeffery, *Synthesis* **1987**, 1987, 70-71.
- [146] C. Amatore, A. Jutand, *Journal of Organometallic Chemistry* **1999**, *576*, 254-278.
- [147] R. C. Larock, E. K. Yum, M. D. Refvik, *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 7652-7662.
- [148] N. A. Bumagin, P. G. More, I. P. Beletskaya, *Journal of Organometallic Chemistry* **1989**, *371*, 397-401.
- [149] (a) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11771-11835; (b) J. Diminnie, S. Metts, E. J. Parsons, *Organometallics* **1995**, *14*, 4023-4025; (c) L. U. Gron, A. S. Tinsley, *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 227-230; (d) L. U. Gron, J. E. LaCroix, C. J. Higgins, K. L. Steelman, A. S. Tinsley, *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 8555-8557.
- [150] Y. G. W. M. Xia, *Chinese Chemical Letters* **2001**, *12*, 941-942.
- [151] J.-X. Wang, Z. Liu, Y. Hu, B. Wei, L. Bai, *Synthetic Communications* **2002**, *32*, 1607-1614.
- [152] H. Zhao, M.-Z. Cai, C.-Y. Peng, *Synthetic Communications* **2002**, *32*, 3419-3423.
- [153] H. Zhao, M. Z. Cai, C. Y. Peng, C. S. Song, *The Journal of Chemical Research* **2002**, *2002*, 28-29.
- [154] S. B. Solabannavar, U. V. Desai, R. B. Mane, *Green Chemistry* **2002**, *4*, 347-348.
- [155] (a) M. F. C. Cardoso, A. T. P. C. Gomes, V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, M. G. P. M. S. Neves, F. C. Silva, V. F. Ferreira, J. A. S. Cavaleiro, *RSC Advances* **2015**, *5*, 66192-66199; (b) J. Pinto, V. L. M. Silva, A. M. G. Silva, L. M. N. B. F. Santos, A. M. S. Silva, *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 6649-6659.
- [156] A. Coelho, A. El-Maatougui, E. Raviña, J. A. S. Cavaleiro, A. M. S. Silva, *Synlett* **2006**, *19*, 3324-3328.
- [157] (a) T. Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113-10130; (b) V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *Chemistry – A European Journal* **2000**, *6*, 1017-1025.
- [158] (a) W. Kitching, Z. Rappoport, S. Winstein, W. G. Young, *Journal of the American Chemical Society* **1966**, *88*, 2054-2055; (b) R. F. Heck, *Journal of the American Chemical Society* **1969**, *91*, 6707-6714; (c) J. Tsuji, *Organic Synthesis with Palladium Compounds*, Springer-Verlag, Berlin **1980**; (d) J. Tsuji, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, **1995**.
- [159] (a) C. Torborg, M. Beller, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009**, *351*, 3027-3043; (b) J. G. de Vries, *Canadian Journal of Chemistry* **2001**, *79*, 1086-1092.
- [160] (a) W. Cabri, I. Candiani, *Accounts of Chemical Research* **1995**, *28*, 2-7; (b) H. von Schenck, B. Åkermark, M. Svensson, *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 3503-3508.
- [161] B. F. Lutnaes, G. Luthe, U. A. T. Brinkman, J. E. Johansen, J. Krane, *Magnetic Resonance in Chemistry* **2005**, *43*, 588-594.
- [162] (a) H. C. Malinakova, *Reports in Organic Chemistry* **2015**, *5*, 75-90; (b) T. J. J. M. edition, *Science of synthesis: Multicomponent reactions.*, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2014**.
- [163] A. Strecker, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1850**, *75*, 27-45.
- [164] S. R. Shaikh, G. M. Nazeruddin, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* **2014**, *6*, 505-534.

- [165] (a) A. Dömling, I. Ugi, *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, 39, 3168-3210; (b) A. Dömling, *Chemical Reviews* **2006**, 106, 17-89.
- [166] (a) M. Syamala, *Organic Preparations and Procedures International* **2009**, 41, 1-68; (b) P. Biginelli, *Gazzetta Chimica Italiana* **1893**, 23, 360-416.
- [167] C. Mannich, W. Krösche, *Archiv der Pharmazie* **1912**, 250, 647-667.
- [168] N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 583-586.
- [169] (a) M. Passerini, *Gazzetta Chimica Italiana* **1921**, 51, 126-129; (b) M. Passerini, *Gazzetta Chimica Italiana* **1924**, 54, 529-546.
- [170] A. Hantzsch, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1882**, 215, 1-82.
- [171] (a) A. R. Katritzky, D. L. Ostercamp, T. I. Yousaf, *Tetrahedron* **1986**, 42, 5729-5738; (b) A. R. Katritzky, D. L. Ostercamp, T. I. Yousaf, *Tetrahedron* **1987**, 43, 5171-5186; (c) M. W. Bredenkamp, C. W. Holzapfel, R. M. Snyman, W. J. van Zyl, *Synthetic Communications* **1992**, 22, 3029-3039.
- [172] B. C. László Kurti, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, **2005**.
- [173] (a) A. Jeurenaud, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1888**, 21, 1783-1784; (b) E. E. Ayling, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1938**, 1014-1023; (c) P. J. Brignell, U. Eisner, P. G. Farrell, *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic* **1966**, 1083-1089; (d) S. Ko, M. N. V. Sastry, C. Lin, C.-F. Yao, *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 5771-5774; (e) R. Gupta, R. Gupta, S. Paul, A. Loupy, *Synthesis* **2007**, 18, 2835-2838.
- [174] (a) L. E. Hinkel, W. R. Madel, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1929**, 750-754; (b) A. P. Phillips, *Journal of the American Chemical Society* **1951**, 73, 2248-2248; (c) M. F. Gordeev, D. V. Patel, E. M. Gordon, *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, 61, 924-928; (d) M. Anniyappan, D. Muralidharan, P. T. Perumal, *Synthetic Communications* **2002**, 32, 659-663.
- [175] H. C. Brown, S. U. Kulkarni, *The Journal of Organic Chemistry* **1979**, 44, 2422-2425.
- [176] (a) A. P. Phillips, *Journal of the American Chemical Society* **1949**, 71, 4003-4007; (b) R. Wiley, J. Ridgway, *The Journal of Organic Chemistry* **1961**, 26, 595-596; (c) A. H. Cook, I. M. Heilbron, L. Steger, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1943**, 413-417; (d) R. F. Homer, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1958**, 1574-1577.
- [177] (a) A. Dondoni, A. Massi, E. Minghini, V. Bertolasi, *Helvetica Chimica Acta* **2002**, 85, 3331-3348; (b) A. Dondoni, A. Massi, E. Minghini, *Synlett* **2002**, 2002, 0089-0092; (c) A. Dondoni, A. Massi, *Accounts of Chemical Research* **2006**, 39, 451-463.
- [178] A. Saini, S. Kumar, J. S. Sandhu, *Journal of Scientific & Industrial Research* **2008**, 67, 95-111.
- [179] (a) G. Sabitha, G. S. K. K. Reddy, C. S. Reddy, J. S. Yadav, *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 4129-4131; (b) G. Y. Dubur, Z. Y. Ogle, Y. R. Uldrikis, *Chem Heterocycl Compd* **1974**, 10, 1443-1445; (c) H. Antaki, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1963**, 4877-4879; (d) W. Zecher, F. Kröhnke, *Chemische Berichte* **1961**, 94, 707-712.
- [180] I. Ashworth, P. Hopes, D. Levin, I. Patel, R. Salloo, *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 4931-4933.
- [181] M. A. Zolfigol, M. Safaiee, *Synlett* **2004**, 5, 827-828.
- [182] (a) G. Penieres, O. Garcia, K. Franco, O. Hernández, C. Alvarez, *Heterocyclic Communications* **1996**, 2, 359-360; (b) I. C. Cotterill, A. Y. Usyatinsky, J. M. Arnold, D. S. Clark, J. S. Dordick, P. C. Michels, Y. L. Khmelnsky, *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 1117-1120.
- [183] F. Chubb, A. S. Hay, R. B. Sandin, *Journal of the American Chemical Society* **1953**, 75, 6042-6044.
- [184] (a) B. Loev, M. M. Goodman, K. M. Snader, R. Tedeschi, E. Macko, *Journal of Medicinal Chemistry* **1974**, 17, 956-965; (b) F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1981**, 20, 762-769; (c) J. G. Breitenbucher, G. Figliozzi, *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 4311-4315.
- [185] S. Gullapalli, P. Ramarao, *Neuropharmacology* **2002**, 42, 467-475.
- [186] V. G. R. Boer, *Drugs of the Future* **1995**, 20, 499-509.
- [187] (a) C. K. Chu, V. S. Bhadi, K. J. Doshi, J. T. Etse, J. M. Gallo, F. D. Boudinot, R. F. Schinazi, *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, 33, 2188-2192; (b) H. O. Kim, R. F. Schinazi, K. Shanmuganathan, L. S. Jeong, J. W. Beach, S. Nampalli, D. L. Cannon, C. K. Chu, *Journal of Medicinal Chemistry* **1993**, 36, 519-528; (c) A. Hilgeroth, M. Wiese, A. Billich, *Journal of Medicinal Chemistry* **1999**, 42, 4729-4732.
- [188] A. Mukherjee, M. S. Akhtar, V. L. Sharma, M. Seth, A. P. Bhaduri, A. Agnihotri, P. K. Mehrotra, V. P. Kamboj, *Journal of Medicinal Chemistry* **1989**, 32, 2297-2300.
- [189] J. Marco-Contelles, R. León, C. de los Ríos, A. Guglietta, J. Terencio, M. G. López, A. G. García, M. Villarroya, *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, 49, 7607-7610.
- [190] D. J. Trigg, *Biochemical Pharmacology* **2007**, 74, 1-9.

- [191] (a) V. M. Bryukhanov, F. Z. Ya, V. I. Elkin, *Experimental and Clinical Pharmacology* **1994**, 57, 47-49; (b) S. B. a. D. Shinde, *Acta Pharmaceutica* **2002**, 52, 281-287.
- [192] G. A. Wächter, M. C. Davis, A. R. Martin, S. G. Franzblau, *Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, 41, 2436-2438.
- [193] (a) C. E. Sunkel, M. Fau de Casa-Juana, L. Santos, M. Mar Gomez, M. Villarroja, M. A. Gonzalez-Morales, J. G. Priego, M. P. Ortega, *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, 33, 3205-3210; (b) O. Handkinura, *Arzneim-forsch Drug Research* **1981**, 3, 1131-1134.
- [194] G. P. G.Swarnalatha, N.Sirisha, C.Madhusudhana Chetty, *International Journal of ChemTech Research* **2011**, 3, 75-89.
- [195] H. Debus, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1858**, 107, 199-208.
- [196] (a) R. A. Hill, *Annual Reports Section "B" (Organic Chemistry)* **2009**, 105, 150-166; (b) B. Forte, B. Malgesini, C. Piutti, F. Quartieri, A. Scolaro, G. Papeo, *Marine Drugs* **2009**, 7, 705-753; (c) Z. Jin, *Natural Product Reports* **2011**, 28, 1143-1191; (d) R. X. G. Gao, Y. Yuan, C.H. Zhou, J.S. You, R.G. Xie, *Journal of Chemical Research* **2002**, 262-263; (e) H.-Y. Jiang, C.-H. Zhou, K. Luo, H. Chen, J.-B. Lan, R.-G. Xie, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2006**, 260, 288-294; (f) X.-M. P. Ling Zhang, Guri L. V. Damu, Rong-Xia Geng, and Cheng-He Zhou, *Medicinal Research Reviews* **2014**, 34, 340-437.
- [197] P. Molina, A. Tarraga, F. Oton, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, 10, 1711-1724.
- [198] E. V. Aleksandrova, A. N. Kravchenko, P. M. Kochergin, *Chem Heterocycl Compd* **2011**, 47, 261-289.
- [199] M. Boiani, M. Gonzalez, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2005**, 5, 409-424.
- [200] (a) L. L. G. C.H. Zhou, Y.Y. Zhang, F.F Zhang, G.Z. Wang, L. Jin, R.X. Geng, *Science in China Series B* **2009**, 52, 415-458; (b) C.H. Zhou, Y.Y. Zhang, C.Y. Yan, K. Wan, L.L. Gan, Y. Shi, *Anticancer Agents in Medicinal Chemistry* **2010**, 10, 371-395.
- [201] (a) R.A. Steinman, A.M. Brufsky, S. Oesterreich, *Breast Cancer Research* **2012**, 14, 213; (b) P. J. Ashley ESD. Pharmacology of azole antifungal agents. Ghannoum MA, editor. Antifungal, T. N. Y. T. F. G. 2010;p199-218., *E.S.D. Ashley*, Taylor & Francis Group, New York, **2010**; (c) S. G. R. Mishra, *Medicinal Chemical Research* **2012**, 21, 3929-3939; (d) M. Burnier, G. Wuerzner, *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, **2011**, 7, 643-649.
- [202] A. Fassihi, Z. Azadpour, N. Delbari, L. Saghaie, H. R. Memarian, R. Sabet, A. Alborzi, R. Miri, B. Pourabbas, J. Mardaneh, P. Mousavi, B. Moeinifard, H. Sadeghi-Aliabadi, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 44, 3253-3258.
- [203] M. Amini, L. Navidpour, A. Shafiee, *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* **2008**, 4.
- [204] Z. F. H. F.Hadizadeh, M. Fatehi-Hassanabad, F. Nabati, *Research in Pharmaceutical Sciences* **2007**, 2, 85-90.
- [205] H. S. A. Zarghi, A. Fassihi, M. Faizi, A. Shafiee, *Il Farmaco* **2003**, 58, 1077-1081.
- [206] H. Salehi, Q. X. Guo, *Synthetic Communications* **2004**, 34, 4349-4357.
- [207] (a) J. L. Donelson, R. A. Gibbs, S. K. De, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2006**, 256, 309-311; (b) S. Ko, C.-F. Yao, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7293-7299.
- [208] (a) V. Sivamurugan, A. Vinu, M. Palanichamy, V. Murugesan, *Heteroatom Chemistry* **2006**, 17, 267-271; (b) D.-Q. Y. Shi, Chen-Xia; Zhuang, Qi-Ya, *Journal of Chemical Research* **2008**, 441-443; (c) J. Yang, C. Jiang, J. Yang, C. Qian, D. Fang, *Green Chemistry Letters and Reviews* **2013**, 6, 262-267.
- [209] J. Chen, S. K. Spear, J. G. Huddleston, R. D. Rogers, *Green Chemistry* **2005**, 7, 64-82.
- [210] F. E. J. Bailey, J. V. Koleske, *Poly(Ethylene Oxide)*, Academic Press, New York, **1976**.
- [211] (a) J. Chen, S. K. Spear, J. G. Huddleston, J. D. Holbrey, R. P. Swatloski, R. D. Rogers, *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2004**, 43, 5358-5364; (b) Z. Guo, M. Li, H. D. Willauer, J. G. Huddleston, G. C. April, R. D. Rogers, *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2002**, 41, 2535-2542.
- [212] E. Santaniello, A. Manzocchi, P. Sozzani, *Tetrahedron Letters* **1979**, 20, 4581-4582.
- [213] (a) P. Li, H. Alper, *The Journal of Organic Chemistry* **1986**, 51, 4354-4356; (b) L. Wang, S. L. Shuben Li, Y. Zhang, T. Wei, *Synthetic Communications* **1998**, 28, 1005-1011.
- [214] L. Shen, S. Cao, J. Wu, J. Zhang, H. Li, N. Liu, X. Qian, *Green Chemistry* **2009**, 11, 1414-1420.
- [215] X. Wang, H. Gong, Z. Quan, L. Li, H. Ye, *Synthetic Communications* **2011**, 41, 3251-3258.
- [216] (a) L. M. Sanchez, Á. G. Sathicq, J. L. Jios, G. T. Baronetti, H. J. Thomas, G. P. Romanelli, *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 4412-4416; (b) J. Quiroga, A. Rengifo, B. Insuasty, R. Abonía, M. Nogueras, A. Sánchez, *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 9061-9063; (c) G. Rihs, I. Sigg, G. Hass, T. Winkler, *Helvetica Chimica Acta* **1985**, 68, 1933-1935.
- [217] A. E. Sausins, G. Duburs, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **1992**, 28, 363-391.

- [218] (a) K. Görlitzer, K. Michels, *Archiv der Pharmazie* **1988**, 321, 567-568; (b) C. K. Ghosh, A. Ray, A. Patra, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2001**, 38, 1459-1463; (c) C. K. Ghosh, S. K. Karak, A. Patra, *Journal of Chemical Research* **2002**, 7, 311-313.
- [219] (a) I. Bassoude, S. Berteina-Raboin, J.-M. Leger, C. Jarry, E. M. Essassi, G. Guillaumet, *Tetrahedron* **2011**, 67, 2279-2286; (b) M. Lacova, A. Puchala, E. Solcanyova, J. Lac, P. Kojs, J. Chovancova, D. Rasala, *Molecules* **2005**, 10, 809-821.
- [220] (a) J. Quiroga, J. Portilla, R. Abonía, B. Insuasty, M. Nogueras, J. Cobo, *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 6254-6256; (b) A. S. Plaskon, S. V. Ryabukhin, D. M. Volochnyuk, K. S. Gavrilenko, A. N. Shivanyuk, A. A. Tolmachev, *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, 73, 6010-6013.
- [221] (a) J. Leigh, W. J. Jost, *Principles of Chemical Nomenclature: A Guide to IUPAC Recommendations (International Union of Pure and Applied Chemistry)*, Royal Society of Chemistry, London, **2011**; (b) C. A. Fernandes, B. Herold, H. Maia, P. A. Rauter, R. A. J. Rodrigues, *Guia IUPAC para nomenclatura de compostos orgânicos*, Lidel, **2002**; (c) A. Tomé, *Introdução à Nomenclatura dos Compostos Orgânicos*, Escolar Editora, **2010**.
- [222] N. C. Cook, S. Samman, *The Journal of Nutritional Biochemistry* **1996**, 7, 66-76.
- [223] (a) S. Alam, *Journal of Chemical Sciences* **2004**, 116, 325-331; (b) T. P. T. Cushnie, A. J. Lamb, *International Journal of Antimicrobial Agents* **2005**, 26, 343-356.
- [224] J.-H. Wu, X.-H. Wang, Y.-H. Yi, K.-H. Lee, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, 13, 1813-1815.
- [225] J. Y. Kim, H. J. Lim, J.-H. Ryu, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, 18, 1511-1514.
- [226] C. Rice-Evans, *Current Medicinal Chemistry* **2001**, 8, 797-807.
- [227] S. Yamamura, K. Ozawa, K. Ohtani, R. Kasai, K. Yamasaki, *Phytochemistry* **1998**, 48, 131-136.
- [228] Y. Liu, B. Lu, J. Peng, *Food Chemistry* **2011**, 125, 719-725.
- [229] (a) S. Martens, A. Mithöfer, *Phytochemistry* **2005**, 66, 2399-2407; (b) M. Cárdenas, M. Marder, V. C. Blank, L. P. Roguin, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, 14, 2966-2971.
- [230] (a) W. H. Gerwick, A. Lopez, G. D. Van Duyne, J. Clardy, W. Ortiz, A. Baez, *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 1979-1982; (b) W. H. Gerwick, *Journal of Natural Products* **1989**, 52, 252-256.
- [231] (a) D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, A. Levai, T. Patonay, *Arkivoc* **2004**, vii, 106-123; (b) A. Gomes, M. Freitas, E. Fernandes, J. L. F. C. Lima, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2010**, 10, 1-7; (c) A. Gomes, O. Neuwirth, M. Freitas, D. Couto, D. Ribeiro, A. G. P. R. Figueiredo, A. M. S. Silva, R. S. G. R. Seixas, D. C. G. A. Pinto, A. C. Tomé, J. A. S. Cavaleiro, E. Fernandes, J. L. F. C. Lima, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, 17, 7218-7226.
- [232] A. Y. Shaw, C.-Y. Chang, H.-H. Liau, P.-J. Lu, H.-L. Chen, C.-N. Yang, H.-Y. Li, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 44, 2552-2562.
- [233] C. G. R. Doria, A. Forgione, P. Sberze, N. Tibolla, M. L. Corno, G. Cruzzola, G. Cadelli, *European Journal of Medicinal Chemistry* **1979**, 14, 347.
- [234] P. M. C. Conti, P. Goldoni, G. Portalone, N. Desideri, *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* **2005**, 16, 267-276.
- [235] E. Fernandes, F. Carvalho, A. M. S. Silva, C. M. M. Santos, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, M. L. Bastos, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2002**, 17, 45-48.
- [236] E. Fernandes, M. Carvalho, F. Carvalho, A. M. S. Silva, C. M. M. Santos, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, M. de Lourdes Bastos, *Arch Toxicol* **2003**, 77, 500-505.
- [237] P. Filipe, A. M. S. Silva, P. Morlière, C. M. Brito, L. K. Patterson, G. L. Hug, J. N. Silva, J. A. S. Cavaleiro, J.-C. Mazière, J. P. Freitas, R. Santus, *Biochemical Pharmacology* **2004**, 67, 2207-2218.
- [238] D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *New Journal of Chemistry* **2000**, 24, 85-92.
- [239] D. Sharma, S. Kumar, J. K. Makrandi, *Green Chemistry Letters and Reviews* **2009**, 2, 53-55.
- [240] (a) W. Baker, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1933**, 1381-1389; (b) H. S. Mahal, K. Venkataraman, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1934**, 1767-1769; (c) E. Ullah Mughal, M. Ayaz, Z. Hussain, A. Hasan, A. Sadiq, M. Riaz, A. Malik, S. Hussain, M. I. Choudhary, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, 14, 4704-4711.
- [241] T. Wheeler, *Organic Syntheses* **1952**, 32, 72.
- [242] Y. Hoshino, N. Takeno, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1987**, 60, 1919-1920.
- [243] G. W. Kabalka, A. R. Mereddy, *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 6315-6317.
- [244] S. R. Sarda, M. Y. Pathan, V. V. Paiké, P. R. Pachmase, W. N. Jadhav, R. P. Pawar, *Arkivoc*, **2006**, xvi, 43-48.
- [245] (a) D. O. Bennardi, G. P. Romanelli, J. L. Jios, J. C. Autino, G. T. Baronetti, H. J. Thomas, *Arkivoc* **2008**, xi, 123-130; (b) D. O. Bennardi, D. M. Ruiz, G. P. Romanelli, G. T. Baronetti, H. J. Thomas, J. C. Autino, *Letters in Organic Chemistry* **2008**, 5, 607-615; (c) G. P. Romanelli, E. G. Virla, P. R.

- Duchowicz, A. L. Gaddi, D. M. Ruiz, D. O. Bennardi, E. del Valle Ortiz, J. C. Autino, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2010**, 58, 6290-6295; (d) D. O. Bennardi, G. P. Romanelli, J. C. Autino, L. R. Pizzio, *Catalysis Communications* **2009**, 10, 576-581.
- [246] D. Sharma, J. K. Makrandi, *Green Chemistry Letters and Reviews* **2009**, 2, 157-159.
- [247] M. Allen, D. F. Evans, R. Lumry, *Journal of Solution Chemistry* **1985**, 14, 549-560.
- [248] G. Aridoss, K. K. Laali, *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, 2011, 2827-2835.
- [249] J. A. Seijas, M. P. Vázquez-Tato, R. Carballido-Reboredo, *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, 70, 2855-2858.
- [250] C. R. Hauser, F. W. Swamer, B. I. Ringler, *Journal of the American Chemical Society* **1948**, 70, 4023-4026.
- [251] C. M. M. Santos, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, 2003, 4575-4585.
- [252] N. Ahmed, H. Ali, J. E. van Lier, *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 253-256.
- [253] H. Göker, D. W. Boykin, S. Yıldız, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, 13, 1707-1714.
- [254] H.-W. Chu, H.-T. Wu, Y.-J. Lee, *Tetrahedron* **2004**, 60, 2647-2655.
- [255] G. K. Oloyede, P. A. Onocha, O. A. Adaramoye, S. E. Thonda, *Research Journal of Phytochemistry* **2011**, 5, 190-200.
- [256] C. F. Chee, M. J. C. Buckle, N. A. Rahman, *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 3120-3123.
- [257] (a) D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, L. M. P. M. Almeida, J. A. S. Cavaleiro, A. Lévai, T. Patonay, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1998**, 35, 217-224; (b) A. I. R. N. A. Barros, A. M. S. Silva, *Magnetic Resonance in Chemistry* **2009**, 47, 885-896.
- [258] (a) B. S. Jayashree, A. Alam, Y. Nayak, D. V. Kumar, *Medicinal Chemistry Research* **2012**, 21, 1991-1996; (b) C. Riva, C. De Toma, L. Donadel, C. Boi, R. Pennini, G. Motta, A. Leonardi, *Synthesis* **1997**, 195-201.

Anexos

Índice

Anexos	1
Figura A1. Espetro de ^1H -RMN do composto 8 (300,13 MHz; CDCl_3).	A-9
Figura A2. Resultados da monitorização do aquecimento óhmico (temperatura, potência, intensidade de corrente e voltagem em corrente alternada): comparação entre resultados obtidos para uma solução de NaCl ($c = 0.02 \text{ mol dm}^{-3}$) e para a reação Diels-Alder do 9-(hidroximetil)-antraceno (6) com a N-metilmaleimida (9).	A-10
Figura A3. Espetro de RMN de ^1H do composto 10 (300,13 MHz; CDCl_3).	A-11
Figura A4. Espetro de RMN de ^{13}C do composto 10 (75,47 MHz; CDCl_3).	A-11
Figura A5. Espetro de RMN de ^1H do composto 13 (300,13 MHz; DMSO-d_6).	A-12
Figura A6. Espetro de RMN de ^{13}C do composto 13 (75,47 MHz; DMSO-d_6).	A-13
Figura A7. Espetro de RMN de ^1H do composto 16 (300,13 MHz; CDCl_3).	A-14
Figura A8. Espetro de RMN de ^{13}C do composto 16 (75,47 MHz; CDCl_3).	A-14
Figura A9. Resultados da monitorização do aquecimento óhmico (temperatura, potência, intensidade de corrente e voltagem em corrente alternada): comparação entre resultados obtidos para uma solução de NaCl ($c = 0,15 \text{ mol dm}^{-3}$) e para a reação de Suzuki entre a 4-bromoacetofenona (17) e o ácido fenilborónico (18).	A-15
Figura A10. Espetro de RMN de ^1H do composto 19 (300,13 MHz; CDCl_3).	A-16
Figura A11. Espetro de RMN de ^{13}C do produto 19 (75,47 MHz; CDCl_3).	A-17
Figura A12. Espetro de RMN de ^1H da quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (40) (300,13 MHz; DMSO-d_6).	A-18
Figura A13. Espetro de RMN de ^1H da 3-iodo-quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (41) (300,13 MHz; DMSO-d_6).	A-19
Figura A14. Espetro de RMN de ^1H da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (42) (300,13 MHz; DMSO-d_6).	A-20
Figura A15. Espetro de RMN de ^1H de 3-iodo-1-pentilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (44) (300,13 MHz; DMSO-d_6).	A-21
Figura A16. Expansão do espetro de RMN de ^1H da 3-iodo-1-pentilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (44) (300,13 MHz; DMSO-d_6).	A-21
Figura A17. Espetro de RMN de ^{13}C da 3-iodo-1-pentilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (44) (125,77 MHz; DMSO-d_6).	A-22
Figura A18. Espetro de RMN de ^1H de 3-iodo-4-pentiloxiquinolona (45) (300,13 MHz, DMSO-d_6).	A-22
Figura A19. Expansão do espetro de RMN de ^1H de 3-iodo-4-pentiloxiquinolona (45) (300,13 MHz, DMSO-d_6).	A-23
Figura A20. Espetro de RMN de ^{13}C da 3-iodo-4-pentiloxiquinolona (45) (125,77 MHz, DMSO-d_6).	A-23
Figura A21. Resultados da monitorização dos parâmetros do AO [temperatura (T), potência(P), intensidade da corrente (I_{AC}) e Voltagem (V_{AC})] ao longo da reação para cada ciclo de 1 a 7. (Frequência AC usada: 25 KHz).	A-24
Figura A22. Espetro de RMN de ^1H do composto 46a (300,13 MHz, CDCl_3).	A-25
Figura A 23. Expansão do espetro de RMN de ^1H da 3-fenil-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46a) (300,13 MHz, CDCl_3).	A-25
Figura A24. Espetro de RMN de ^{13}C da 3-fenil-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46a) (75,47 MHz, CDCl_3).	A-26

Figura A25. Espetro de RMN de ^1H da 1-metil-3-(4-metoxifenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46b) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-26
Figura A26. Expansão do espectro de RMN de ^1H da 1-metil-3-(4-metoxifenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46b) (300,13 MHz, DMSO- d_6).	A-27
Figura A 27. Espetro de RMN de ^{13}C da 1-metil-3-(4-metoxifenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46b) (125,77 MHz, DMSO- d_6).	A-27
Figura A28. Espetro de RMN de ^1H da 3-(4-hidroxifenil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46c) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-28
Figura A 29. Expansão do espectro de RMN de ^1H da 3-(4-hidroxifenil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46c) (300,13 MHz, DMSO- d_6).	A-28
Figura A30. Espetro de RMN de ^{13}C da 3-(4-hidroxifenil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46c) (75,47 MHz; DMSO- d_6).....	A-29
Figura A 31. Espetro de RMN de ^1H da 1-metil-3-[4-(dimetilamino)fenil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46d) (300,13 MHz, DMSO- d_6).	A-29
Figura A 32. Expansão do espectro de RMN de ^1H da 1-metil-3-[4-(dimetilamino)fenil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46d) (300,13 MHz, DMSO- d_6).....	A-30
Figura A 33. Espetro de RMN de ^{13}C da 1-metil-3-[4-(dimetilamino)fenil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46d) (75,47 MHz; DMSO- d_6).	A-30
Figura A 34. Espetro de RMN de ^1H da 1-metil-3-[4-(metilamino)fenil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (47) (300,13 MHz; CDCl_3)	A-31
Figura A35. Expansão do espectro de RMN de ^1H da 1-metil-3-[4-(metilamino)fenil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (47) (300,13 MHz; CDCl_3).....	A-31
Figura A36. Espetro de RMN de ^1H da 3-(4-formilfenil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46e) (500,13 MHz, DMSO- d_6).....	A-32
Figura A 37. Expansão do espectro de RMN de ^1H da 3-(4-formilfenil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46e) (500,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-32
Figura A 38. Espetro de RMN de ^{13}C da 3-(4-formilfenil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46e) (125,77 MHz; DMSO- d_6).....	A-33
Figura A 39. Espetro de RMN de ^1H da 1-metil-3-(4-nitrofenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46f) (300,13 MHz; DMSO- d_6)	A-33
Figura A40. Expansão do espectro de RMN de ^1H da 1-metil-3-(4-nitrofenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46f) (300,13 MHz; DMSO- d_6).	A-34
Figura A41. Espetro de RMN de ^{13}C da 1-metil-3-(4-nitrofenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46f) (75,47 MHz; DMSO- d_6).....	A-34
Figura A42. Espetro de RMN de ^1H da 1-metil-3-(4-nitrofenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46f) (300,13 MHz; CDCl_3).....	A-35
Figura A43. Expansão do espectro de RMN de ^1H da 1-metil-3-(4-nitrofenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46f) (300,13 MHz; CDCl_3).....	A-35
Figura A 44. Espetro de RMN de ^1H da mistura de compostos 46f e 48 (300,13 MHz; CDCl_3).A-36	
Figura A45. Expansão do espectro de RMN de ^1H da mistura de compostos 46f e 48 (300,13 MHz; CDCl_3).....	A-36
Figura A46. Espetro de RMN de ^1H da 1-metil-3-(3-metoxifenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46g) (300,13 MHz; DMSO- d_6)	A-37
Figura A 47. Expansão do espectro de RMN de ^1H da 1-metil-3-(3-metoxifenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46g) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-37

Figura A48. Espetro de RMN de ^{13}C da 1-metil-3-(3-metoxifenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46g) (75,47 MHz; DMSO- d_6).....	A-38
Figura A49. Espetro de RMN de ^1H da 3-(3-formifenil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46h) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-38
Figura A50. Expansão do espectro de RMN de ^1H da 3-(3-formifenil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46h) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-39
Figura A51. Espetro de RMN de ^{13}C da 3-(3-formifenil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46h) (75,47 MHz; DMSO- d_6).....	A-39
Figura A52. Espetro de RMN de ^1H da 1-metil-3-(3,4-dimetoxifenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46i) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-40
Figura A53. Expansão do espectro de RMN de ^1H da 1-metil-3-(3,4-dimetoxifenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46i) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-40
Figura A54. Espetro de RMN de ^{13}C da 1-metil-3-(3,4-dimetoxifenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46i) (75,47 MHz; DMSO- d_6).....	A-41
Figura A55. Espetro de RMN de ^1H da 3-(3-formil-4-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46j) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-41
Figura A56. Expansão do espectro de RMN de ^1H da 3-(3-formil-4-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46j) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-42
Figura A57. Espetro de RMN de ^{13}C da 3-(3-formil-4-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46j) (75,47 MHz; DMSO- d_6).....	A-42
Figura A58. Espetro de RMN de ^1H da 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46k) (500,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-43
Figura A59. Expansão do espectro de RMN de ^1H da 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46k) (500,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-43
Figura A60. Espetro de RMN de ^{13}C da 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46k) (125,77 MHz; DMSO- d_6).....	A-44
Figura A61. Espetro de RMN de ^1H da 3-fenil-1-pentilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46m) (500,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-44
Figura A62. Expansão do espectro de RMN de ^1H da 3-fenil-1-pentilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46m) (500,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-45
Figura A63. Espetro de RMN de ^{13}C da 3-fenil-1-pentilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (46m) (125,77 MHz; DMSO- d_6).....	A-45
Figura A64. Espetro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53a) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-46
Figura A65. Expansão do espectro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53a) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-46
Figura A66. Espetro de RMN de ^{13}C da (<i>E</i>)-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53a) (75,47 MHz; DMSO- d_6).....	A-47
Figura A67. Espetro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-1-metil-3-[2-(4-metoxi-fenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53b) (500,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-47
Figura A68. Expansão do espectro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-1-metil-3-[2-(4-metoxifenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53b) (500,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-48
Figura A69. Espetro de RMN de ^{13}C da (<i>E</i>)-1-metil-3-[2-(4-metoxifenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53b) (125,77 MHz; DMSO- d_6).....	A-48
Figura A70. Espetro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-3-[2-(4-clorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53c) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-49

Figura A71. Expansão do espectro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-3-[2-(4-clorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53c) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-49
Figura A72. Espectro de RMN de ^{13}C (<i>E</i>)-3-[2-(4-clorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53c) (75,47 MHz; DMSO- d_6).....	A-50
Figura A73. Espectro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-3-[2-(4-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53d) (500,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-50
Figura A74. Expansão do espectro de RMN de ^1H (<i>E</i>)-3-[2-(4-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53d) (500,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-51
Figura A75. Espectro de RMN de ^{13}C (<i>E</i>)-3-[2-(4-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53d) (125,77 MHz; DMSO- d_6).....	A-51
Figura A76. Espectro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-3-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53e) (500,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-52
Figura A77. Expansão do espectro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-3-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53e) (500,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-52
Figura A78. Espectro de RMN de ^{13}C da (<i>E</i>)-3-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53e) (125,77 MHz; DMSO- d_6).....	A-53
Figura A79. Espectro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-1-metil-3-[2-(4-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53f) (500,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-53
Figura A80. Expansão do espectro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-1-metil-3-[2-(4-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53f) (500,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-54
Figura A81. Espectro de RMN de ^{13}C da (<i>E</i>)-1-metil-3-[2-(4-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53f) (125,77 MHz; DMSO- d_6).....	A-54
Figura A82. Espectro de RMN de ^1H do acetato de (<i>E</i>)-4-[2-(1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)vinil] fenilo (53g) (500,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-55
Figura A83. Expansão do espectro de RMN de ^1H do acetato de (<i>E</i>)-4-[2-(1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)vinil] fenilo (53g) (500,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-55
Figura A84. Espectro de RMN de ^{13}C do acetato de (<i>E</i>)-4-[2-(1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)vinil] fenilo (53g) (125,77 MHz; DMSO- d_6).....	A-56
Figura A85. Espectro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-1-metil-3-[2-(3-nitro-fenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53h) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-56
Figura A86. Expansão do espectro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-1-metil-3-[2-(3-nitro-fenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53h) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-57
Figura A87. Espectro de RMN de ^{13}C da (<i>E</i>)-1-metil-3-[2-(3-nitro-fenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53h) (75,47 MHz; DMSO- d_6).....	A-57
Figura A88. Espectro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-1-metil-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53i) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-58
Figura A89. Expansão do espectro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-1-metil-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53i) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-58
Figura A 90. Espectro de RMN de ^{13}C da (<i>E</i>)-1-metil-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53i) (75,47 MHz; DMSO- d_6).....	A-59
Figura A91. Espectro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-1-metil-3-[1-(3,4-dimetoxifenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (55i) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-59
Figura A92. Expansão do espectro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-1-metil-3-[1-(3,4-dimetoxifenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (55i) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-60
Figura A93. Expansão do espectro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-1-metil-3-[1-(3,4-dimetoxifenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (55i) (300,13 MHz; DMSO- d_6).....	A-60

Figura A94. Espetro de RMN de ^{13}C da (<i>E</i>)-1-metil-3-[1-(3,4-dimetoxifenil)vinil]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (55i) (75,47 MHz; DMSO- d_6).	A-61
Figura A95. Espetro de RMN de ^1H da da mistura de (<i>E</i>)- e (<i>Z</i>)-3-(2-fenil-2-metilvinil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53j) (300,13 MHz; DMSO- d_6).	A-61
Figura A96. Expansão do espectro de RMN de ^1H da mistura de (<i>E</i>)- e (<i>Z</i>)-3-(2-fenil-2-metilvinil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53j) (300,13 MHz; DMSO- d_6).	A-62
Figura A97. Espetro de RMN de ^{13}C da mistura de (<i>E</i>)- e (<i>Z</i>)-3-(2-fenil-2-metilvinil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53j) (75,47 MHz; DMSO- d_6).	A-62
Figura A98. Espetro de RMN de ^1H do (<i>E</i>)-3-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)acrilato de butilo (57) (300,13 MHz; DMSO- d_6).	A-63
Figura A99. Expansão do espectro de RMN de ^1H do (<i>E</i>)-3-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)acrilato de butilo (57) (300,13 MHz; DMSO- d_6).	A-63
Figura A100. Expansão do espectro de RMN de ^1H do (<i>E</i>)-3-(1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)acrilato de butilo (57) (300,13 MHz; DMSO- d_6).	A-64
Figura A101. Espetro de RMN de ^{13}C do (<i>E</i>)-3-(1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)acrilato de butilo (57) (75,47 MHz; DMSO- d_6).	A-64
Figura A102. Espetro de RMN de ^1H de uma mistura de (<i>E</i>)- e (<i>Z</i>)- 3-[2-(4-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53d) (300,13 MHz; DMSO- d_6).	A-65
Figura A103. Expansão do espectro de RMN de ^1H (<i>E</i>)- e (<i>Z</i>)- 3-[2-(4-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53d) (300,13 MHz; DMSO- d_6).	A-65
Figura A104. Espetro de RMN de ^{13}C da mistura de (<i>E</i>)- e (<i>Z</i>)- 3-[2-(4-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (53d) (75,47 MHz; DMSO- d_6).	A-66
Figura A105. Espetro de RMN de ^1H do composto 53d (300,13 MHz; DMSO- d_6) para $t_0 = 0$ h ..	A-67
Figura A106. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 53d (300,13 MHz; DMSO- d_6) para $t_0 = 0$ h.	A-67
Figura A107. Espetro de RMN de ^1H do composto 53d (300,13 MHz; DMSO- d_6) para $t_1 = 24$ h (amostra protegida da luz).	A-68
Figura A108. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 53d (300,13 MHz; DMSO- d_6) para $t_1 = 24$ h (amostra protegida da luz).	A-68
Figura A109. Espetro de RMN de ^1H do composto 53d (300,13 MHz; DMSO- d_6) para $t_1 = 24$ h (amostra exposta à luz).	A-69
Figura A110. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 53d (300,13 MHz; DMSO- d_6) para $t_1 = 24$ h (amostra exposta à luz).	A-69
Figura A111. Espetro de RMN de ^1H do 4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64a) (300,13 MHz; DMSO- d_6).	A-70
Figura A112. Espetro de RMN de ^{13}C do 4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64a) (75,47 MHz, DMSO- d_6).	A-70
Figura A113. Espetro de RMN de ^1H do 2,6-dimetil-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64b) (300,13 MHz; DMSO- d_6).	A-71
Figura A114. Expansão do espectro de RMN de ^1H do 2,6-dimetil-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64b) (300,13 MHz; DMSO- d_6).	A-71
Figura A115. Espetro de RMN de ^{13}C do 2,6-dimetil-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64b) (75,47 MHz, DMSO- d_6).	A-72
Figura A116. Espetro de RMN de ^1H do 2,6-dimetil-4-[4(5)-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5(4)-il]-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64c) (300,13 MHz; DMSO- d_6).	A-72

Figura A117. Expansão do espectro de RMN de ^1H do 2,6-dimetil-4-[4(5)-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5(4)-il]-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64c) (300,13 MHz; DMSO- d_6).	A-73
Figura A118. Espectro de RMN de ^{13}C do 2,6-dimetil-4-[4(5)-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5(4)-il]-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64c) (75,47 MHz; DMSO- d_6).	A-73
Figura A119. Espectro de RMN de ^1H do 4-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64d) (300,13 MHz; DMSO- d_6).	A-74
Figura A120. Expansão de RMN de ^1H do 4-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64d) (300,13 MHz; DMSO- d_6).	A-74
Figura A121. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64d) (75,47 MHz; DMSO- d_6).	A-75
Figura A122. Espectro de RMN de ^1H da (<i>E,E</i>)-3-cinamoil-2-(fenilvinil)-4 <i>H</i> -cromen-4-ona (86a) (300,13 MHz; CDCl_3).	A-75
Figura A123. Expansão de RMN de ^1H da (<i>E,E</i>)-3-cinamoil-2-(fenilvinil)-4 <i>H</i> -cromen-4-ona (86a) (300,13 MHz; CDCl_3).	A-76

Espetros de RMN do cicloaduto **8 resultante da reação Diels-Alder do 9-(hidroximetil)-antraceno **6** com o fumarato de dietilo **7**.**

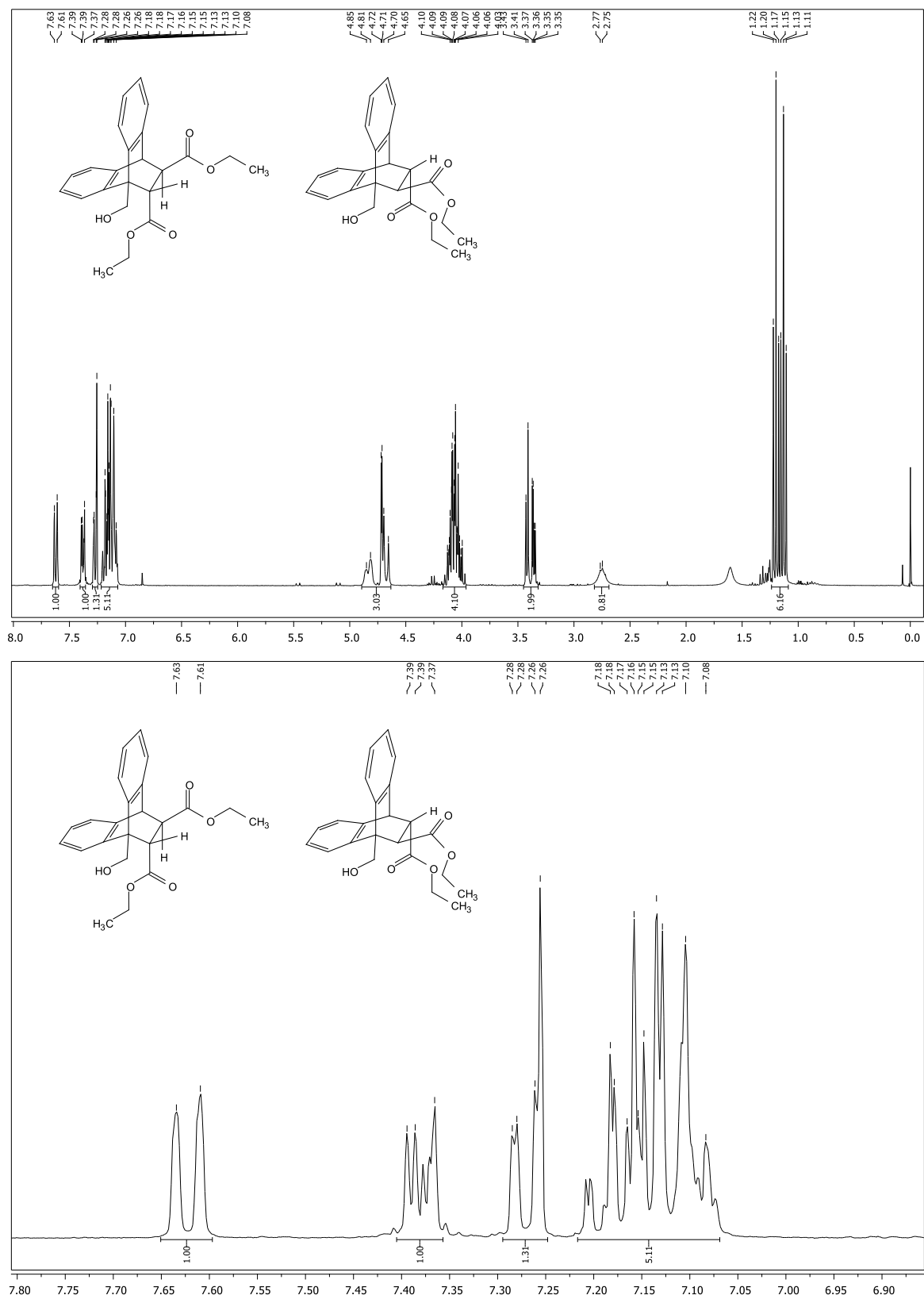


Figura A1. Espectro de ^1H -RMN do composto **8** (300,13 MHz; CDCl_3).

Gráficos exemplificativos da monitorização do aquecimento ôhmico (Temperatura, Potência, Intensidade de Corrente e Voltagem em corrente alternada) ao longo da reação de Diels-Alder do 9-(hidroximetil)-antraceno (6) com a *N*-metilmaleimida (9)

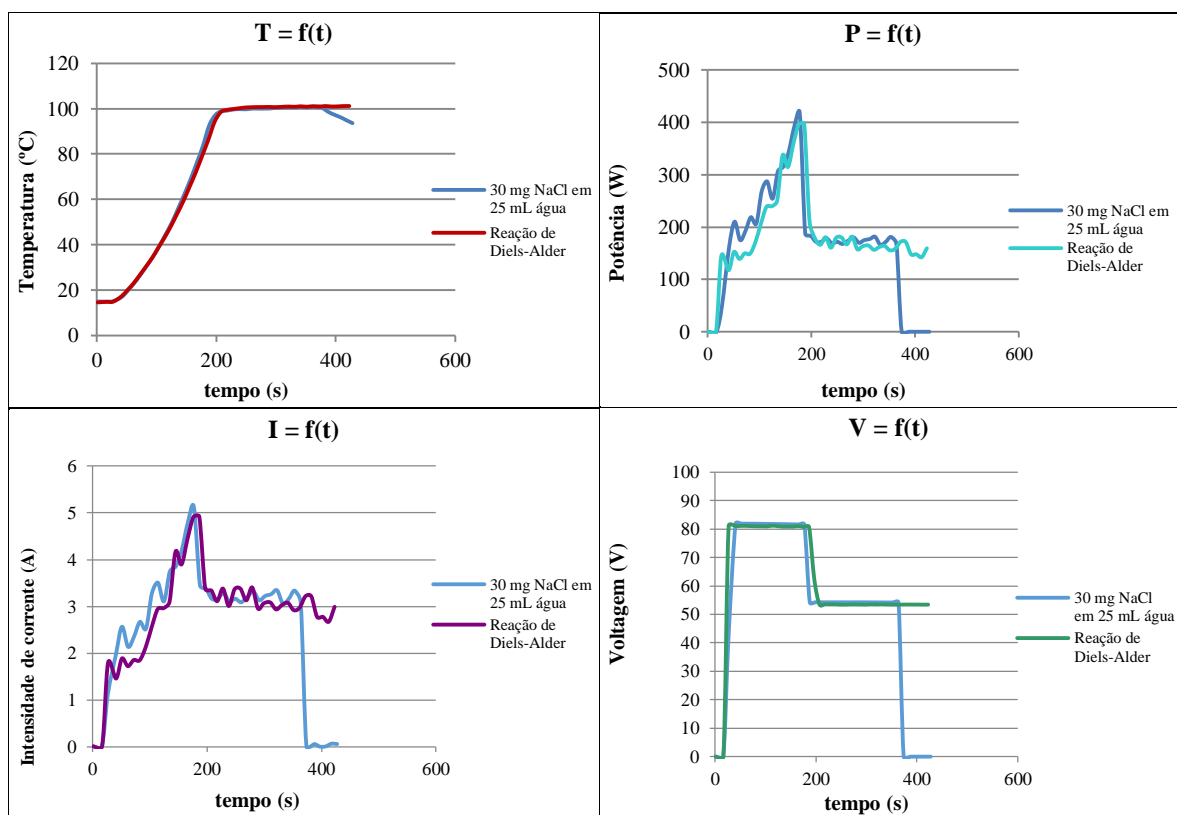


Figura A2. Resultados da monitorização do aquecimento ôhmico (temperatura, potência, intensidade de corrente e voltagem em corrente alternada): comparação entre resultados obtidos para uma solução de NaCl ($c = 0.02 \text{ mol dm}^{-3}$) e para a reação Diels-Alder do 9-(hidroximetil)-antraceno (6) com a *N*-metilmaleimida (9).

Espetros de RMN de ^1H e de ^{13}C do cicloaduto **10** resultante da reação Diels-Alder do 9-(hidroximetil)antraceno (**6**) com a *N*-metilmaleimida (**9**).

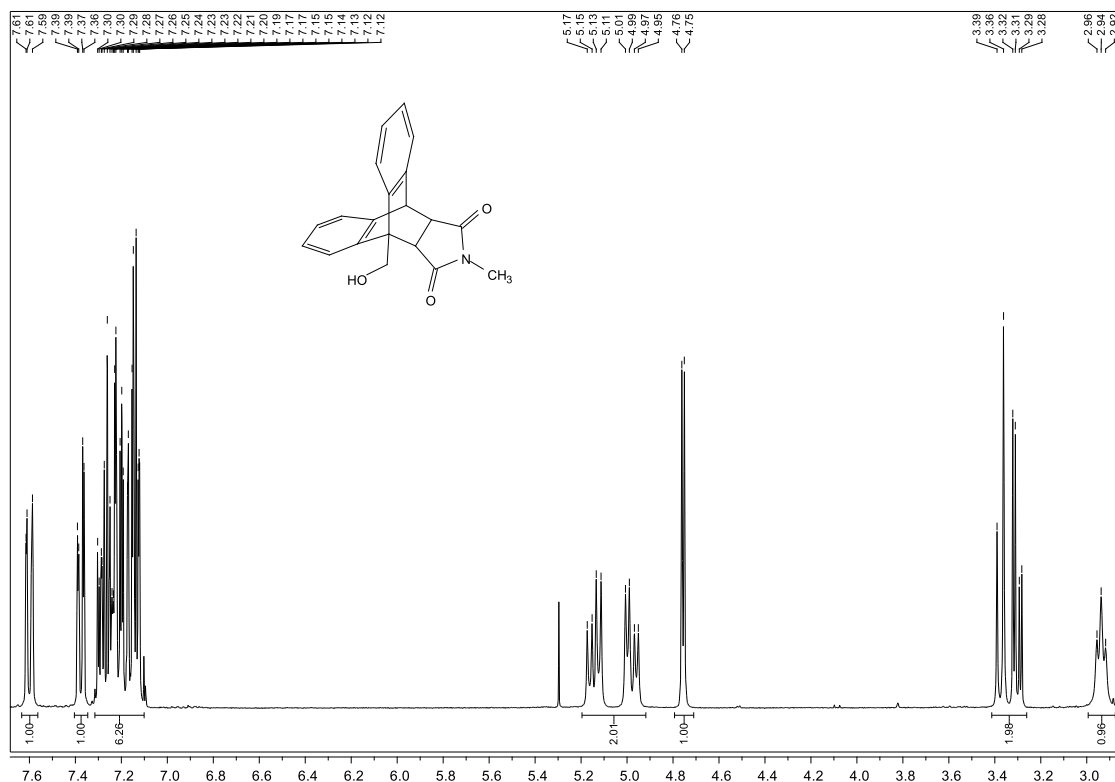


Figura A3. Espectro de RMN de ^1H do composto **10** (300,13 MHz; CDCl_3).

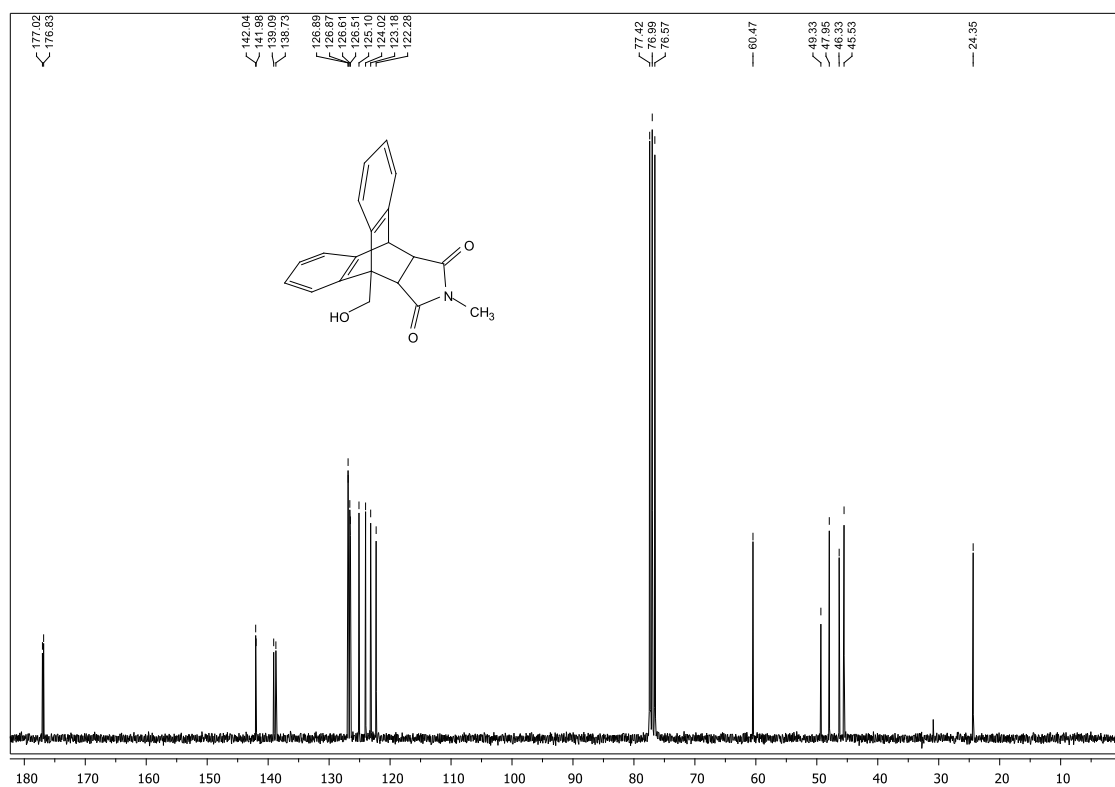


Figura A4. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **10** (75,47 MHz; CDCl_3).

Espetros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto (13) resultante da reação de substituição nucleofílica do 2,4-dinitrofluorobenzeno (11) com a glicina (12).

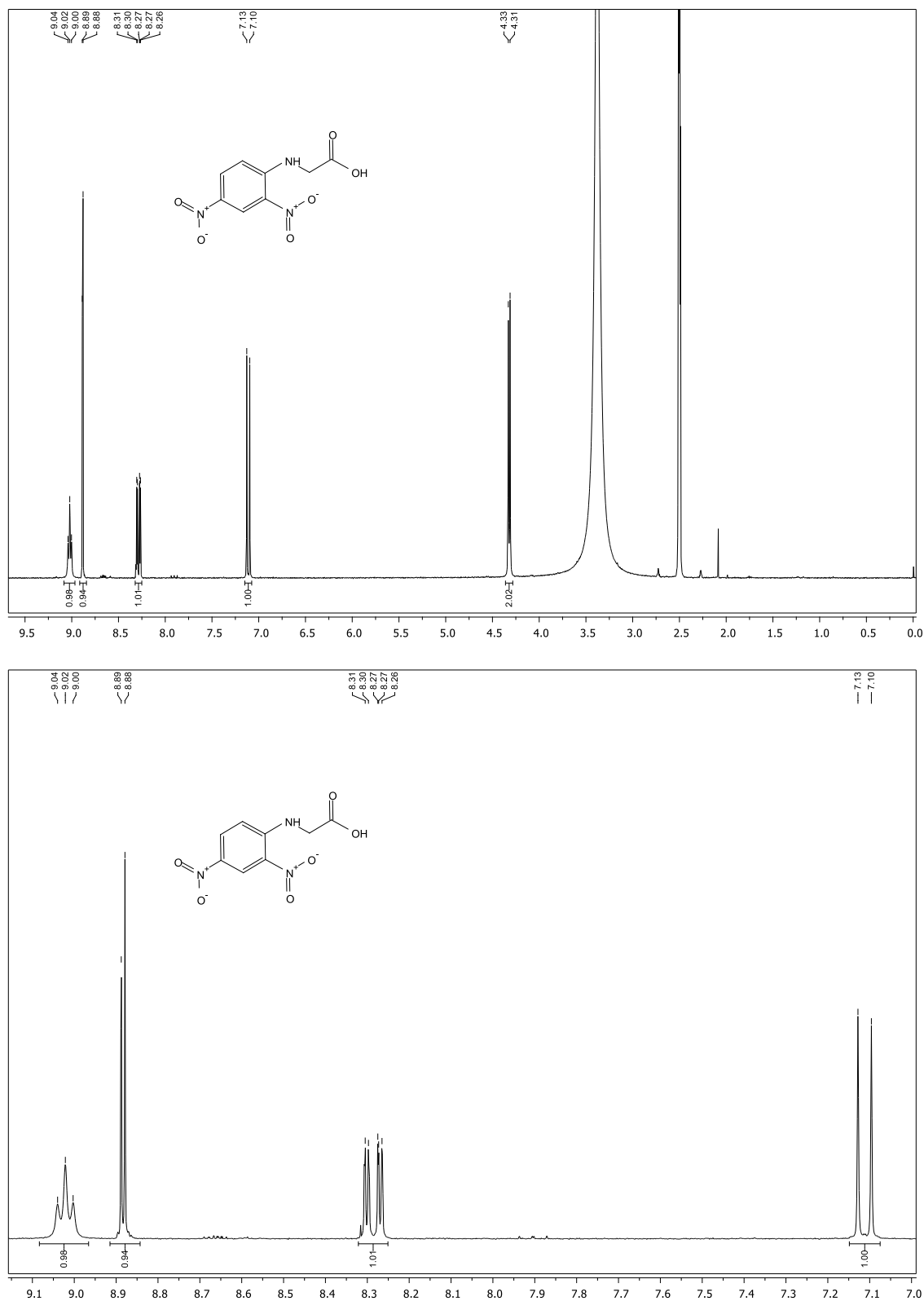


Figura A5. Espectro de RMN de ^1H do composto **13** (300,13 MHz; DMSO-d_6).

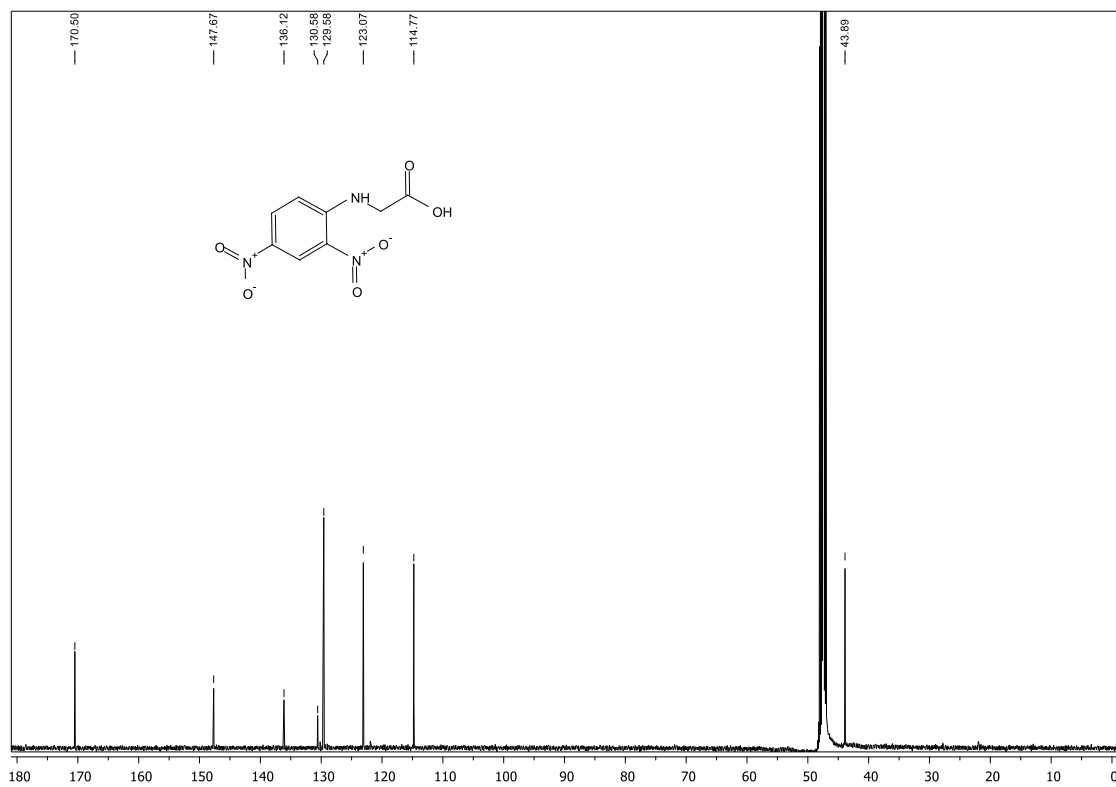


Figura A6. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13** (75,47 MHz; DMSO-d_6).

Espetros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **16** resultante da reação de *N*-alquilação de aminas: reação do cloreto de benzilo (**14**) com a piperidina (**15**).

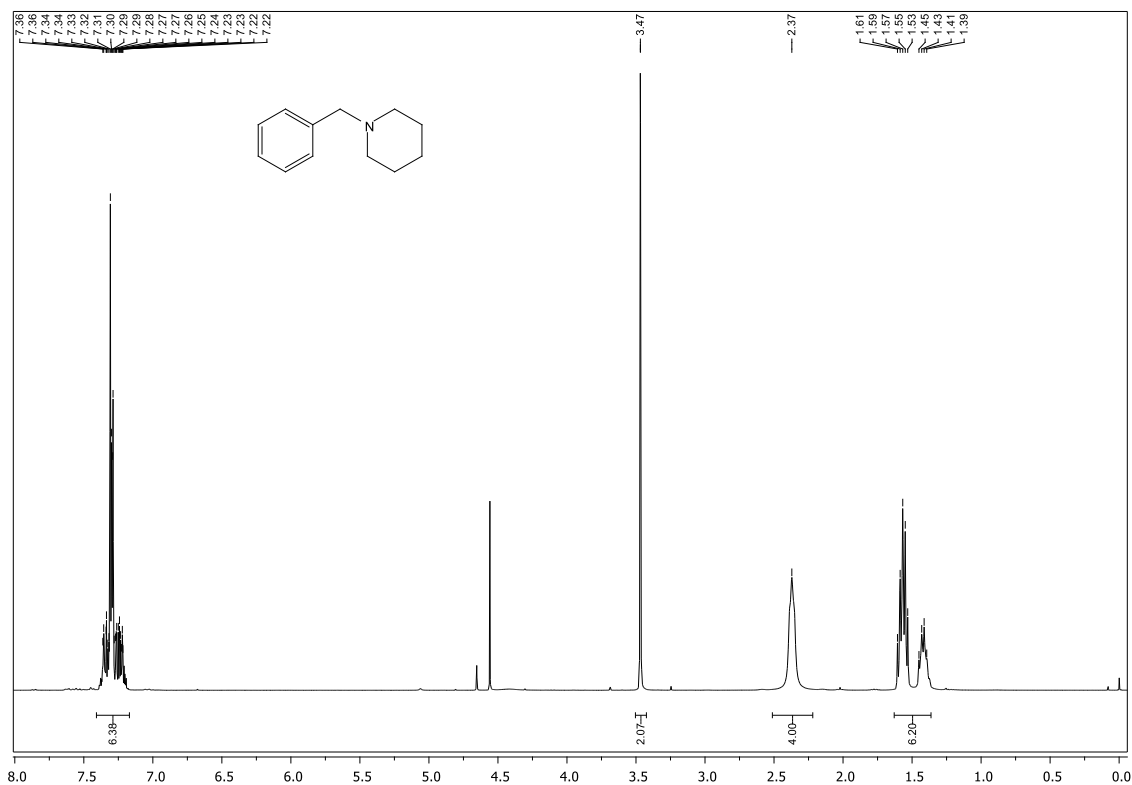


Figura A7. Espetro de RMN de ^1H do composto **16** (300,13 MHz; CDCl_3).

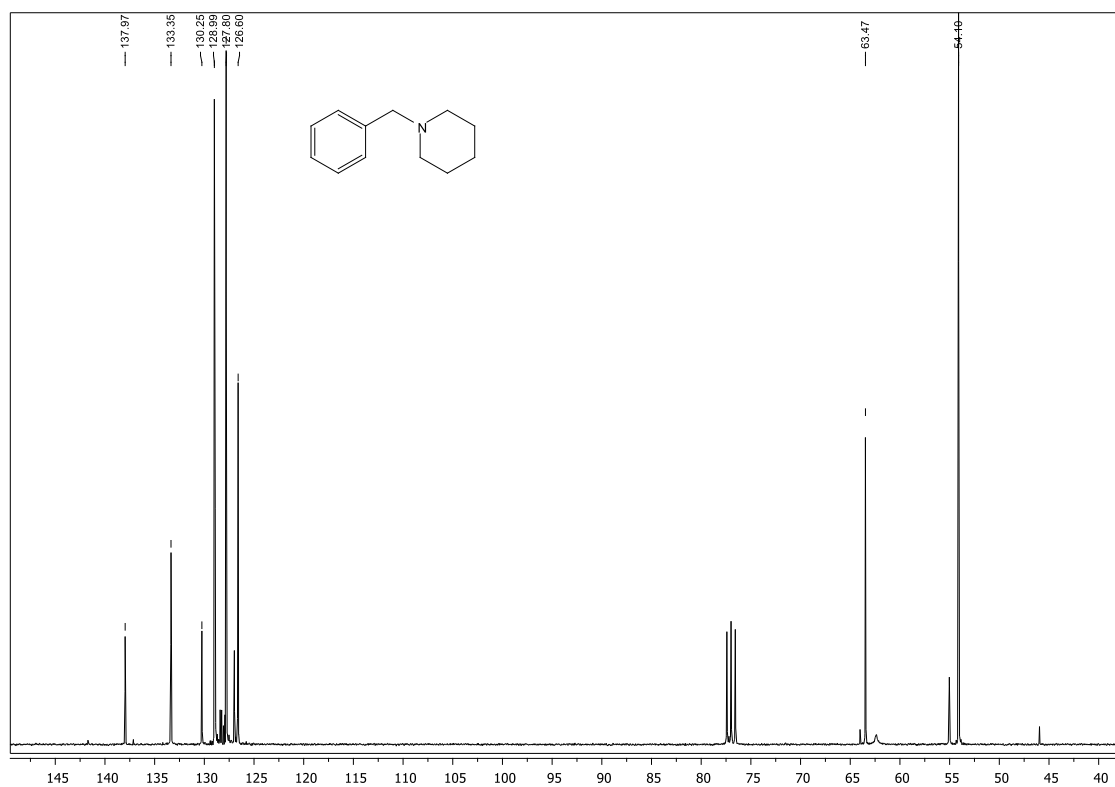


Figura A8. Espetro de RMN de ^{13}C do composto **16** (75,47 MHz; CDCl_3).

Gráficos exemplificativos da monitorização do aquecimento ôhmico (temperatura, potência, intensidade de corrente e voltagem em corrente alternada) ao longo da reação Suzuki-Miyaura entre a 4-bromoacetofenona (17) e o ácido fenilborónico (18)

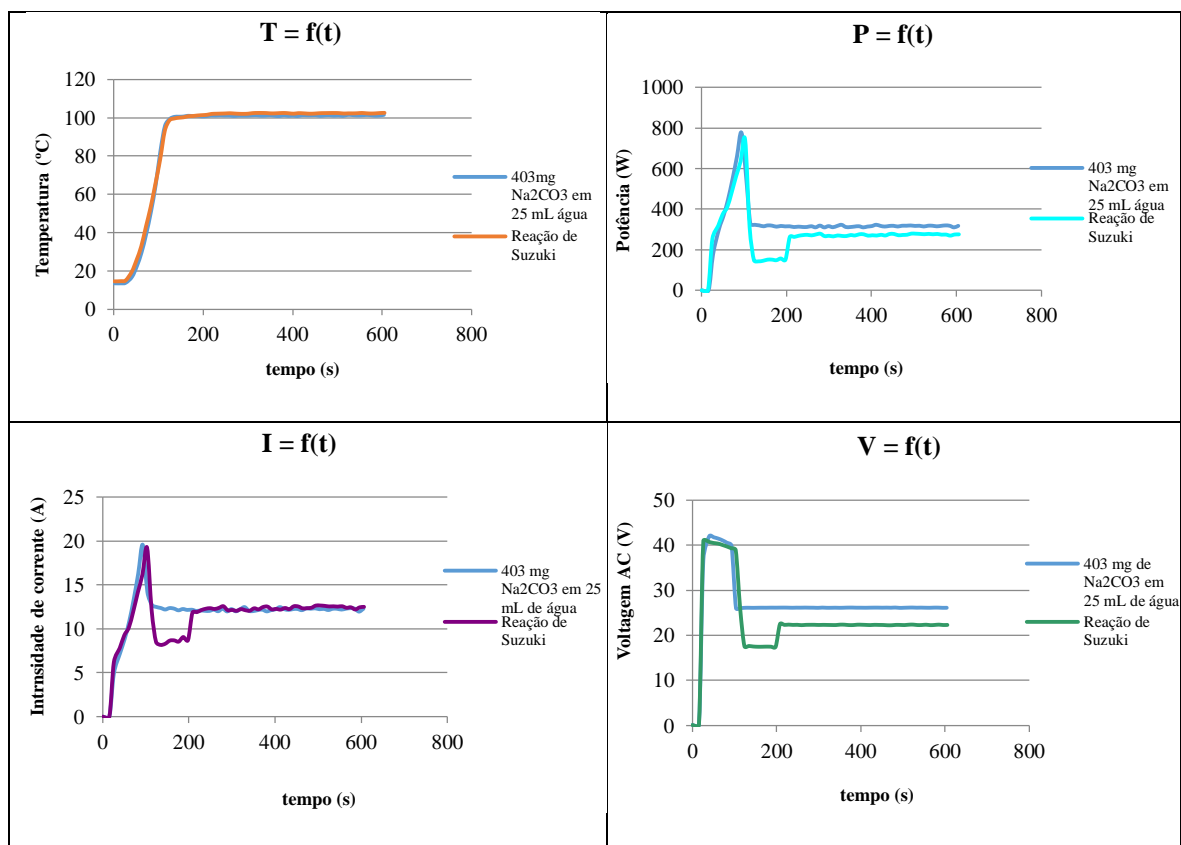


Figura A9. Resultados da monitorização do aquecimento ôhmico (temperatura, potência, intensidade de corrente e voltagem em corrente alternada): comparação entre resultados obtidos para uma solução de NaCl ($c = 0,15 \text{ mol dm}^{-3}$) e para a reação de Suzuki entre a 4-bromoacetofenona (17) e o ácido fenilborónico (18).

Espetros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **19** resultante da reação de Suzuki-Miyaura entre a 4-bromoacetofenona (**17**) e o ácido fenilborónico (**18**).

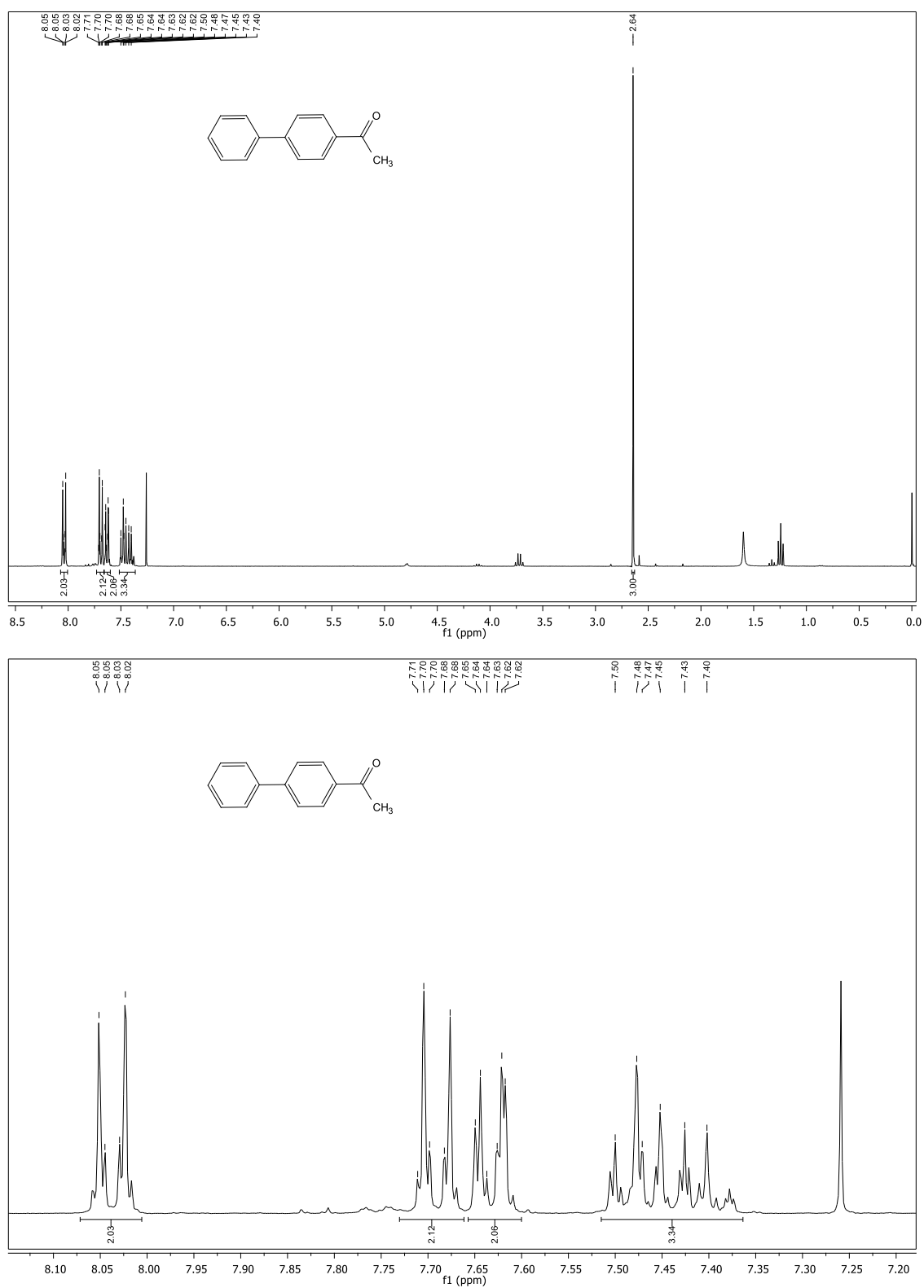


Figura A10. Espetro de RMN de ^1H do composto **19** (300,13 MHz; CDCl_3).

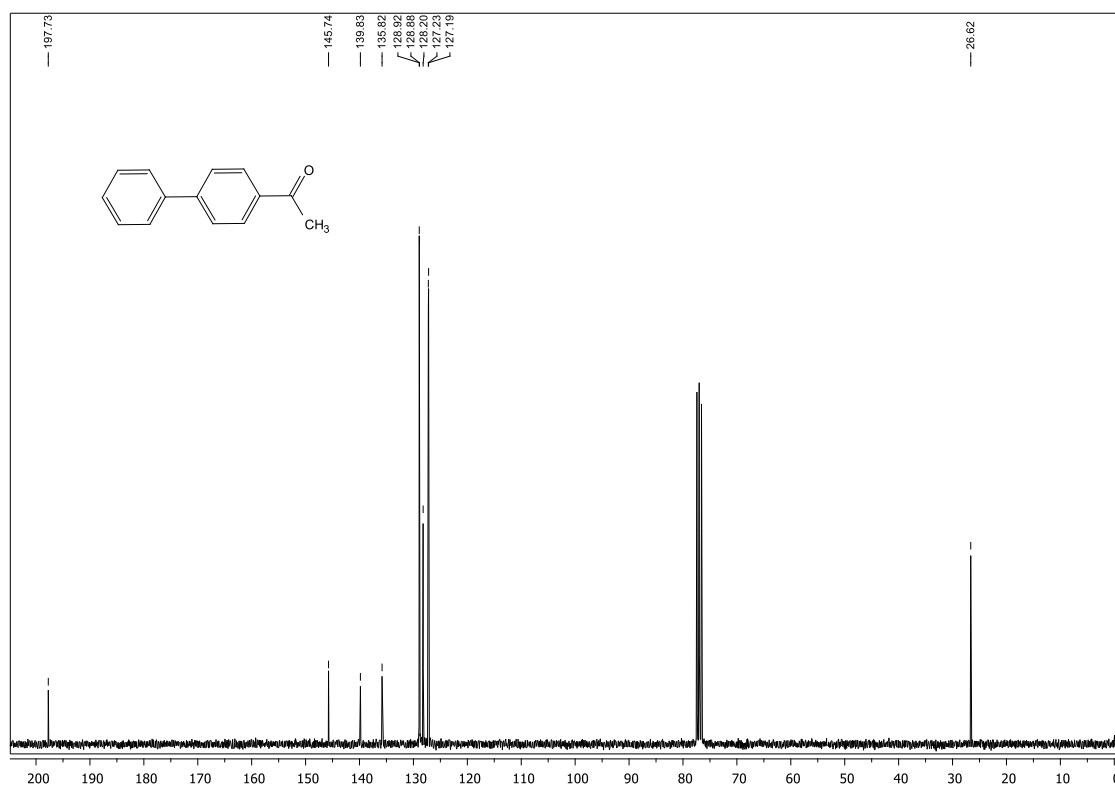


Figura A11. Espetro de RMN de ^{13}C do produto **19** (75,47 MHz; CDCl_3).

Espetros de RMN dos reagentes de partida usados na síntese de 3-arylquinolin-4(1*H*)-onas e de 3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas

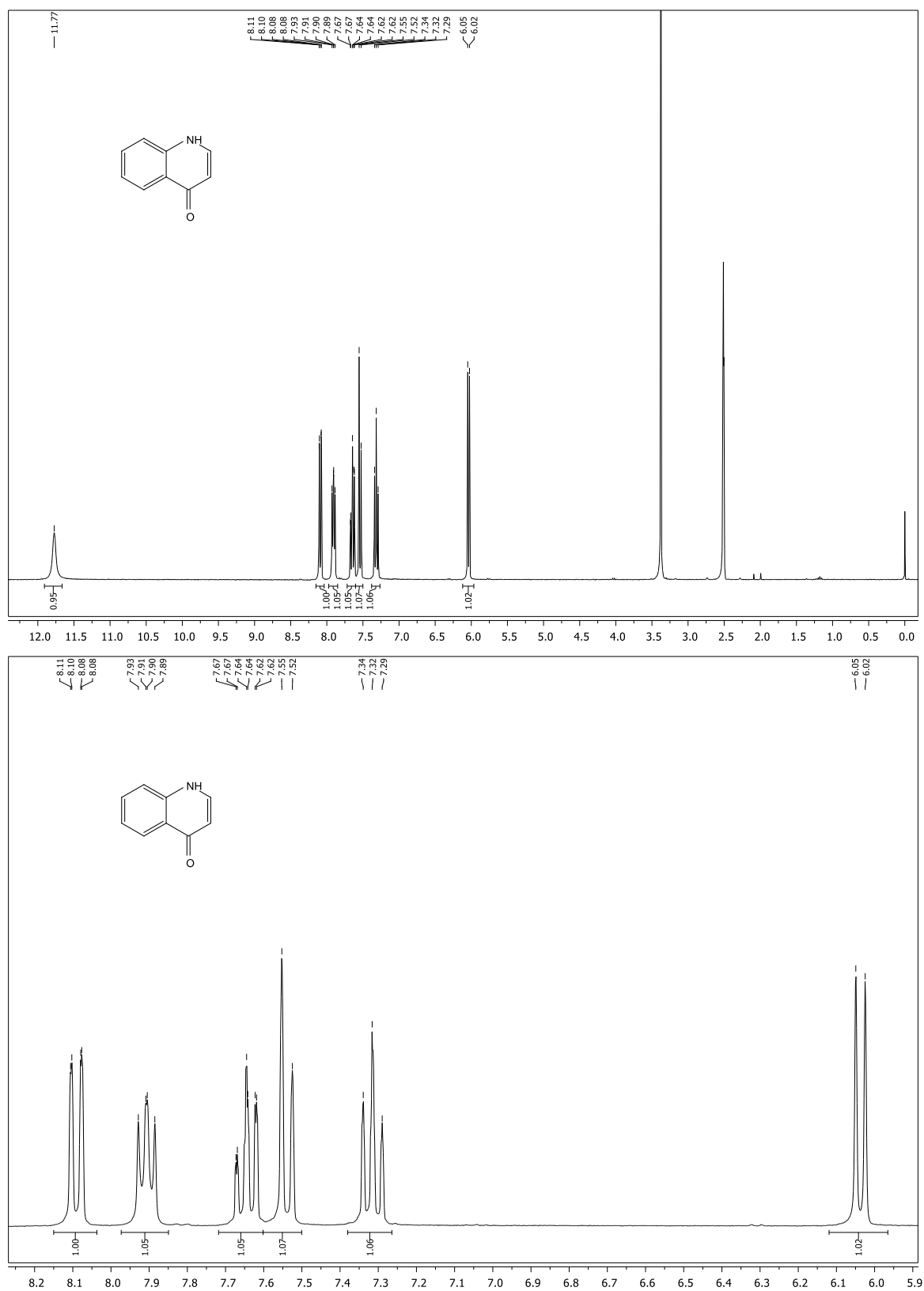


Figura A12. Espetro de RMN de ^1H da quinolin-4(1*H*)-ona (**40**) (300,13 MHz; DMSO- d_6).

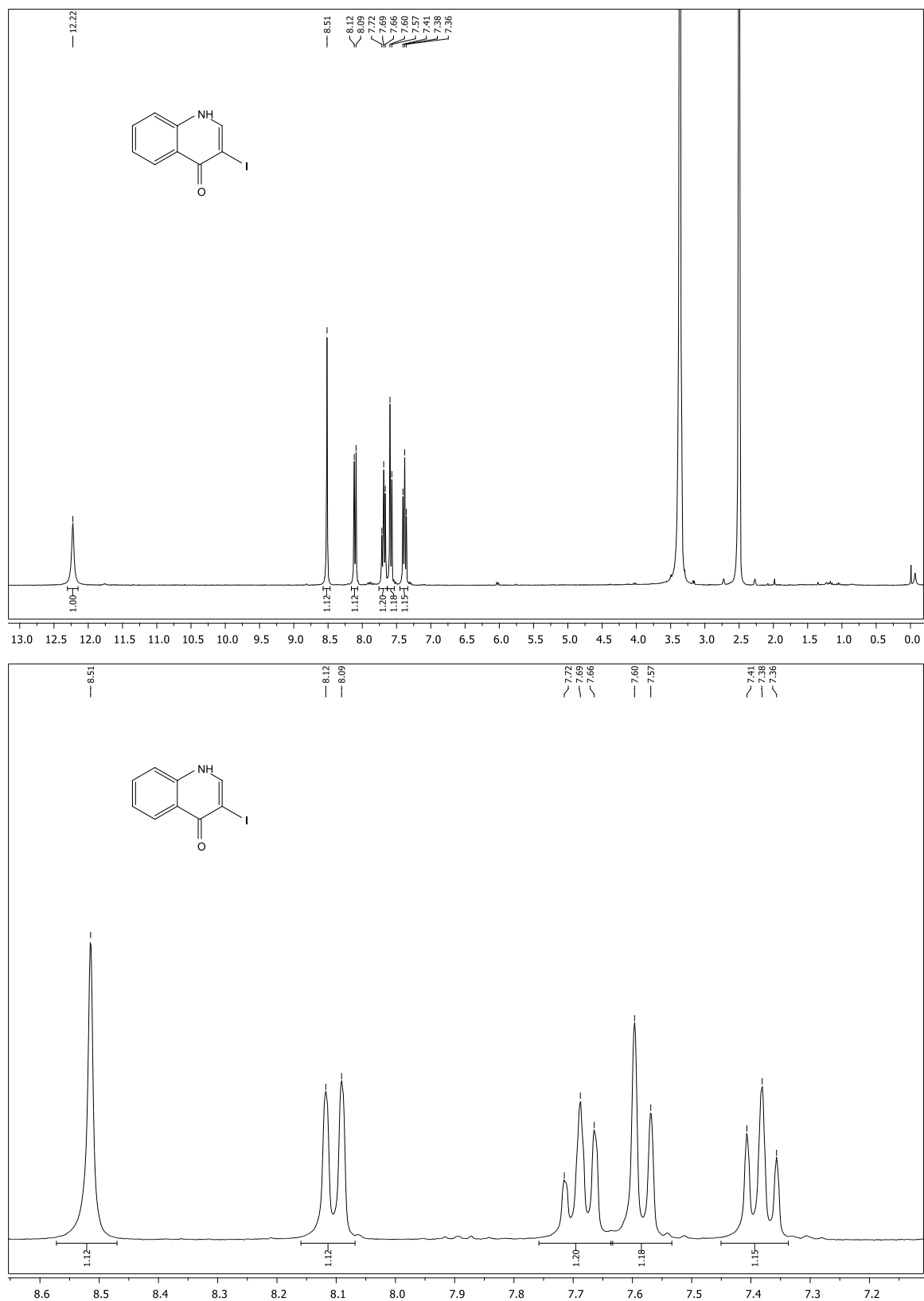


Figura A13. Espetro de RMN de ^1H da 3-iodo-quinolin-4(1H)-ona (**41**) (300,13 MHz; DMSO- d_6).

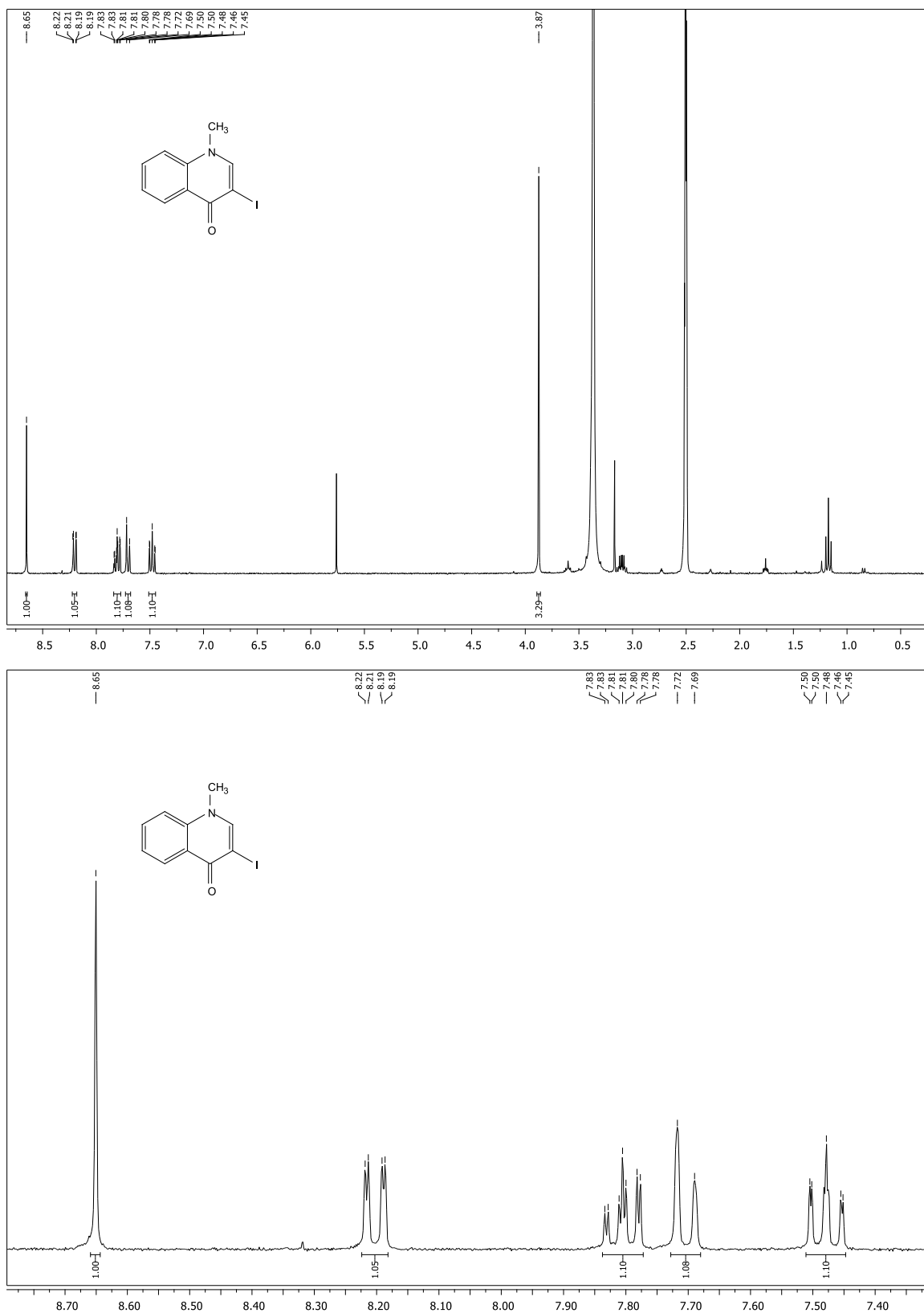


Figura A14. Espetro de RMN de ^1H da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**42**) (300,13 MHz; DMSO- d_6).

3-Iodo-1-pentilquinolin-4(1H)-ona (44)

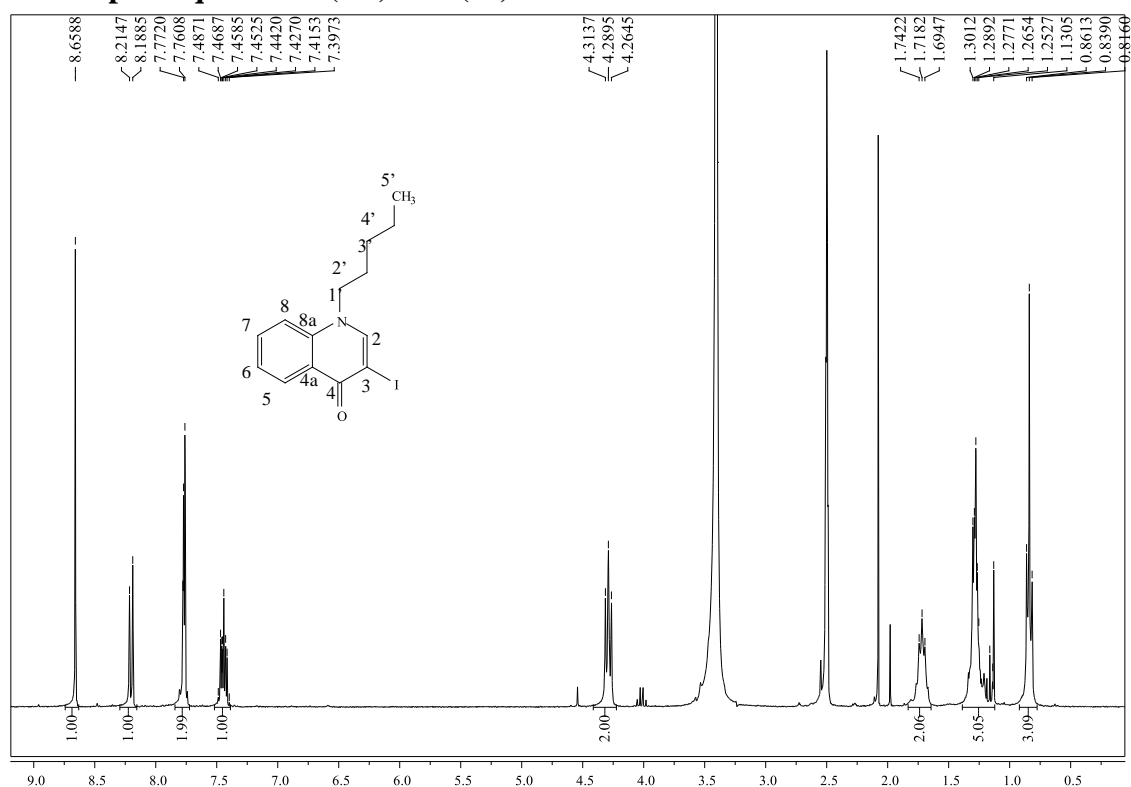


Figura A15. Espetro de RMN de ¹H de 3-iodo-1-pentilquinolin-4(1H)-ona (44) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

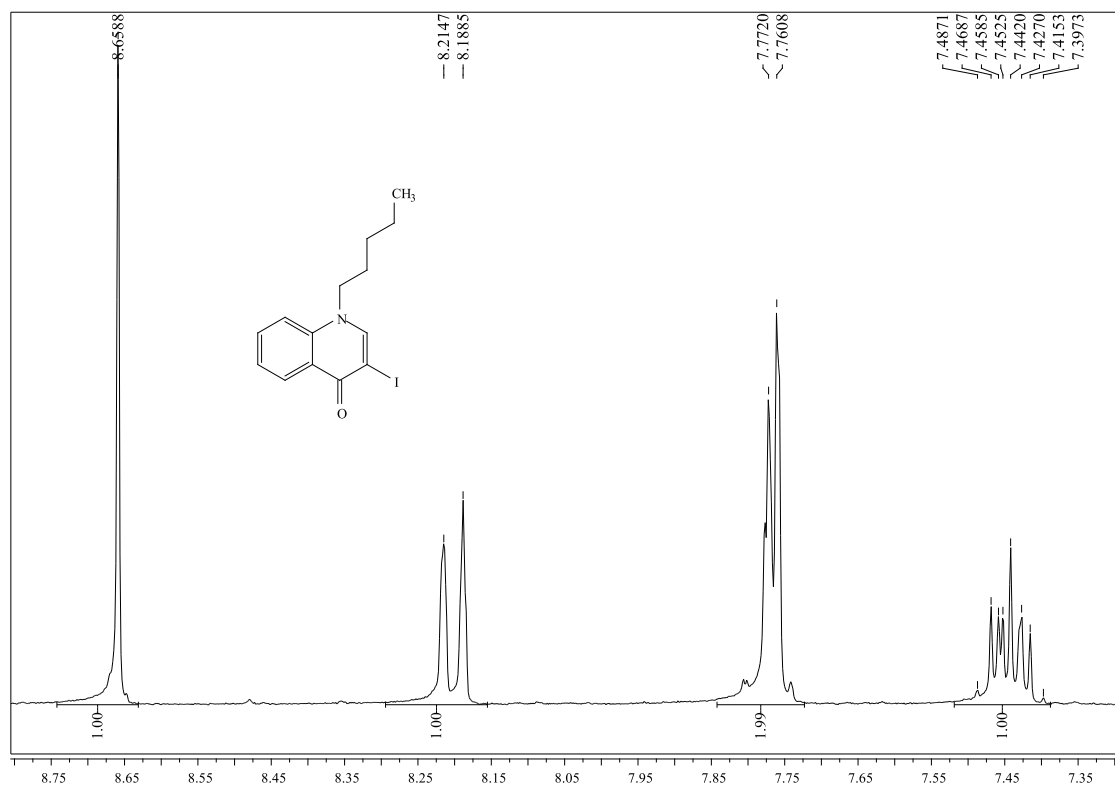


Figura A16. Expansão do espectro de RMN de ¹H da 3-iodo-1-pentilquinolin-4(1H)-ona (44) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

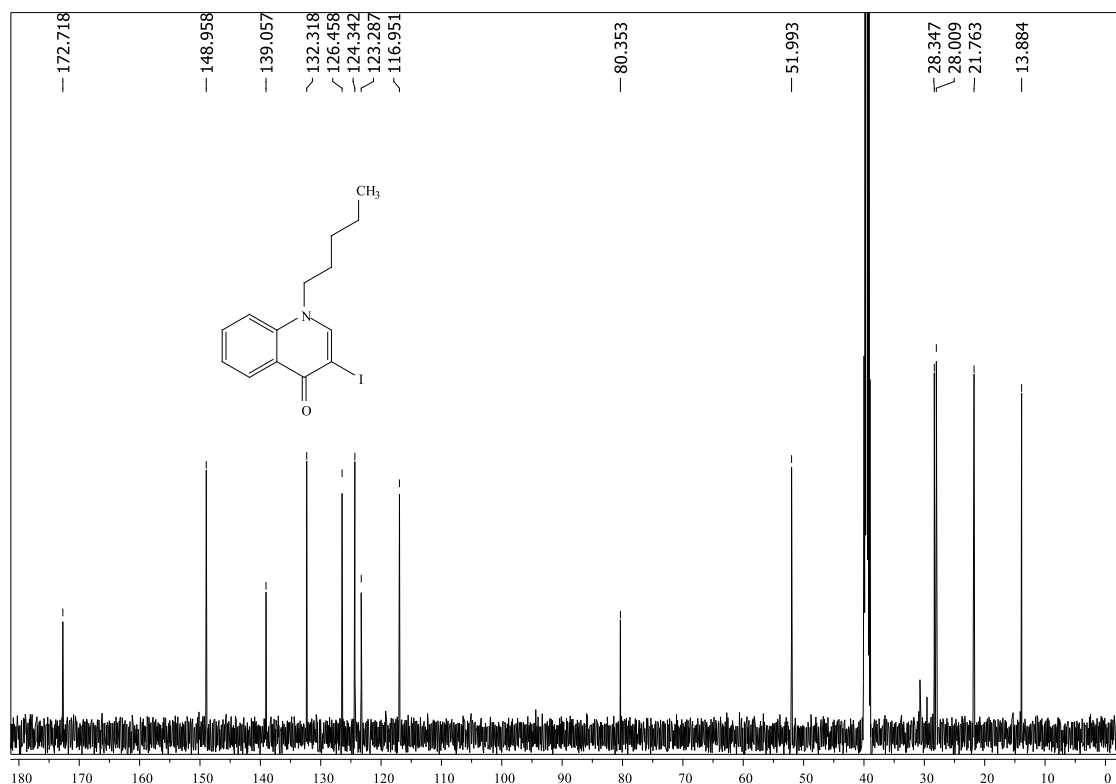


Figura A17. Espectro de RMN de ¹³C da 3-iodo-1-pentilquinolin-4(1H)-ona (**44**) (125,77 MHz; DMSO-d₆).

3-Iodo-4-pentiloxiquinolona (**45**)

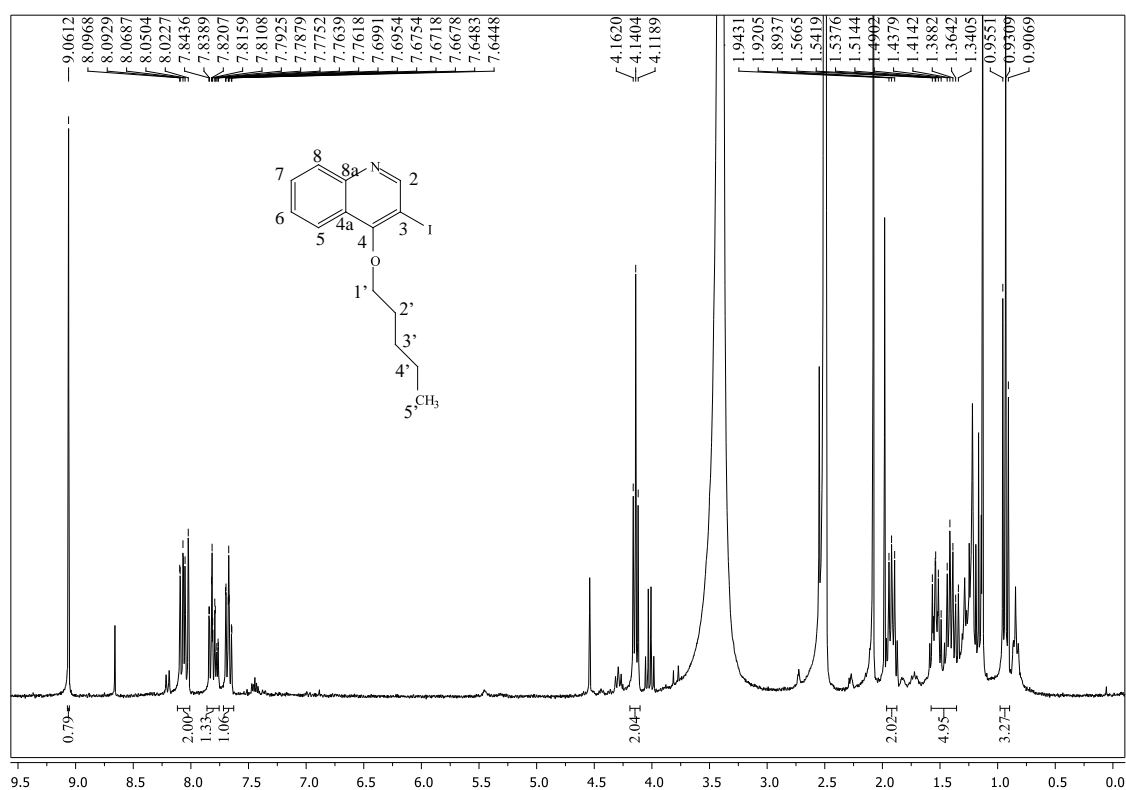


Figura A18. Espectro de RMN de ¹H de 3-iodo-4-pentiloxiquinolona (**45**) (300,13 MHz, DMSO-d₆).

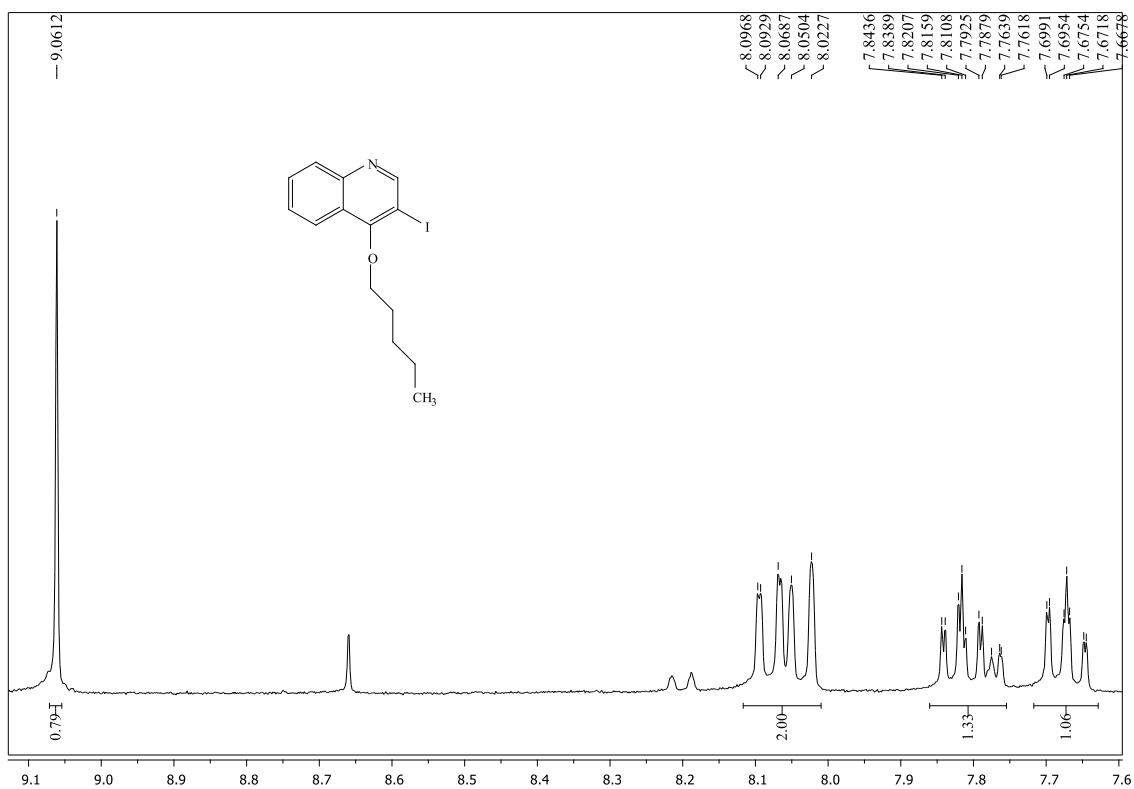


Figura A19. Expansão do espectro de RMN de ^1H de 3-iodo-4-pentiloxiquinolina (**45**) (300,13 MHz, DMSO-d_6).

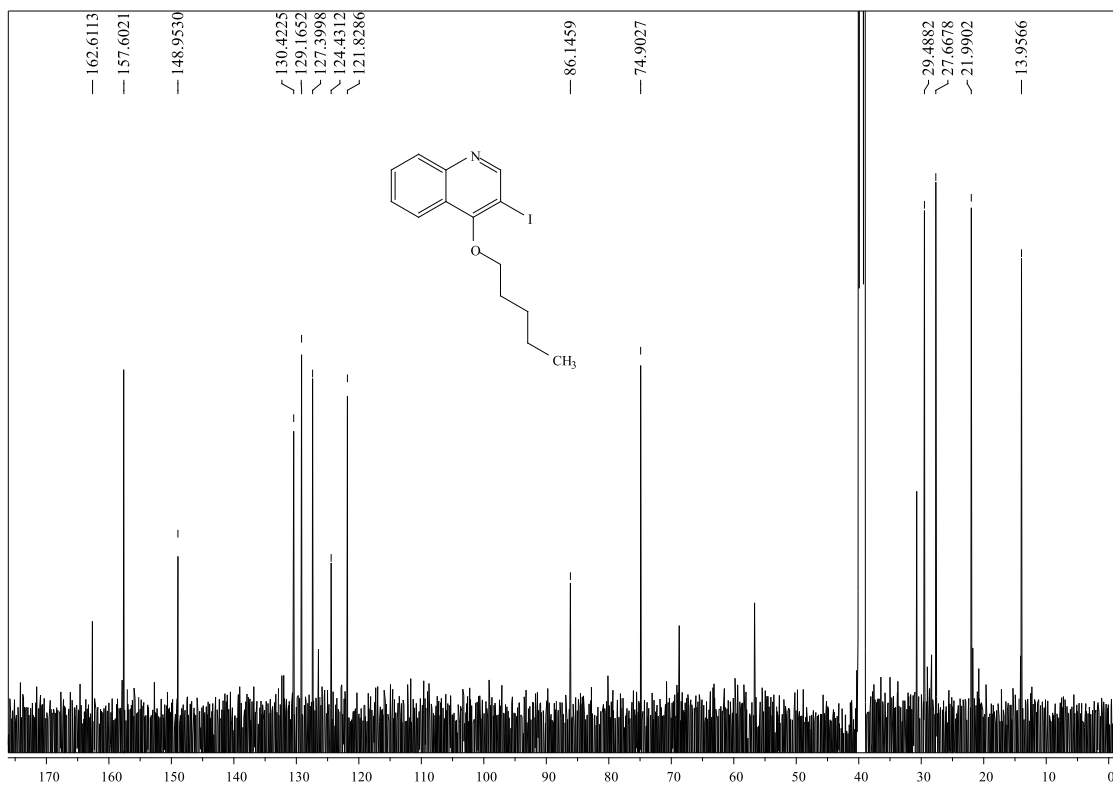


Figura A20. Espectro de RMN de ^{13}C da 3-iodo-4-pentiloxiquinolina (**45**) (125,77 MHz, DMSO-d_6)

3. Resultados da monitorização dos parâmetros do AO [Temperatura (T), Potência(P), Intensidade da corrente AC Current (I_{ac}) e Voltagem AC (V_{ac})] ao longo da reação para cada ciclo de 1 a 7.

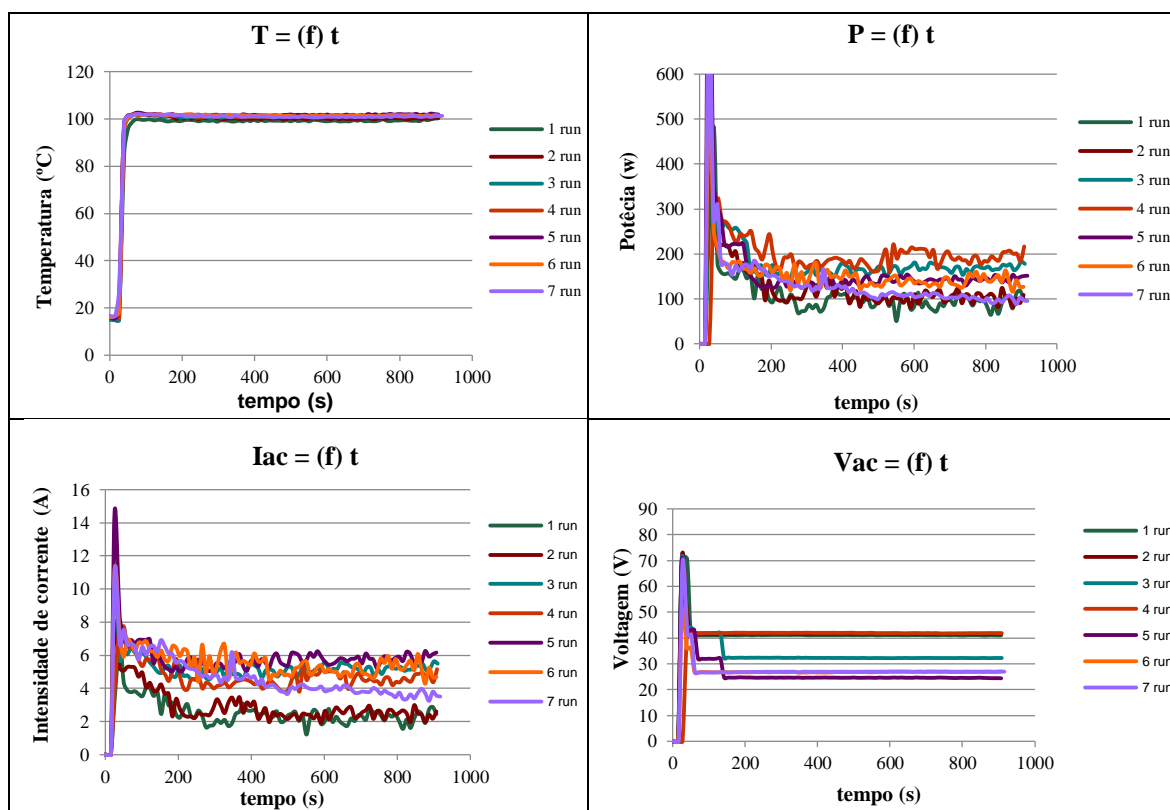


Figura A21. Resultados da monitorização dos parâmetros do AO [temperatura (T), potência(P), intensidade da corrente (I_{AC}) e Voltagem (V_{AC})] ao longo da reação para cada ciclo de 1 a 7. (Frequência AC usada: 25 KHz).

Para alguns ciclos (3-7) a tensão de entrada (V_{ac}) foi reduzida intencionalmente, devido a uma maior condutividade elétrica do meio, a fim de fornecer a energia necessária sem um acréscimo excessivo da intensidade de corrente elétrica.

Espetros de RMN de 3-arylquinolin-4(1H)-onas
3-Fenil-1-metilquinolin-4(1H)-ona (46a)

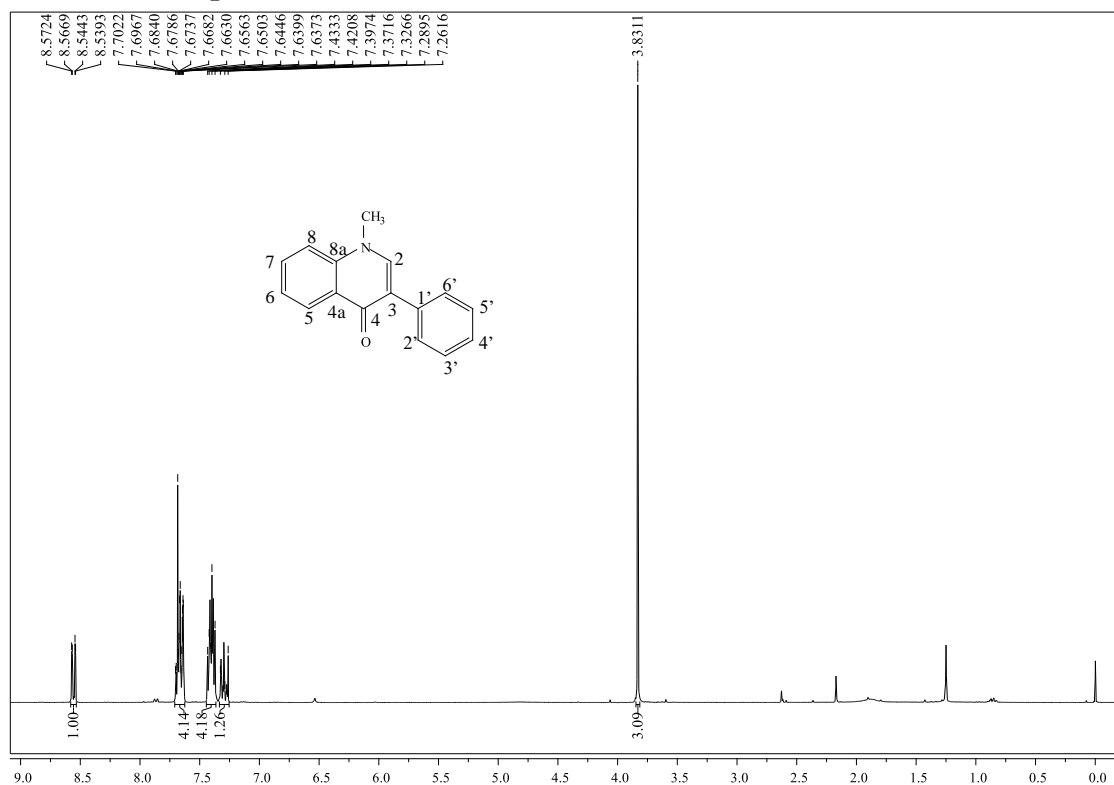


Figura A22. Espetro de RMN de ¹H do composto **46a** (300,13 MHz, CDCl₃).

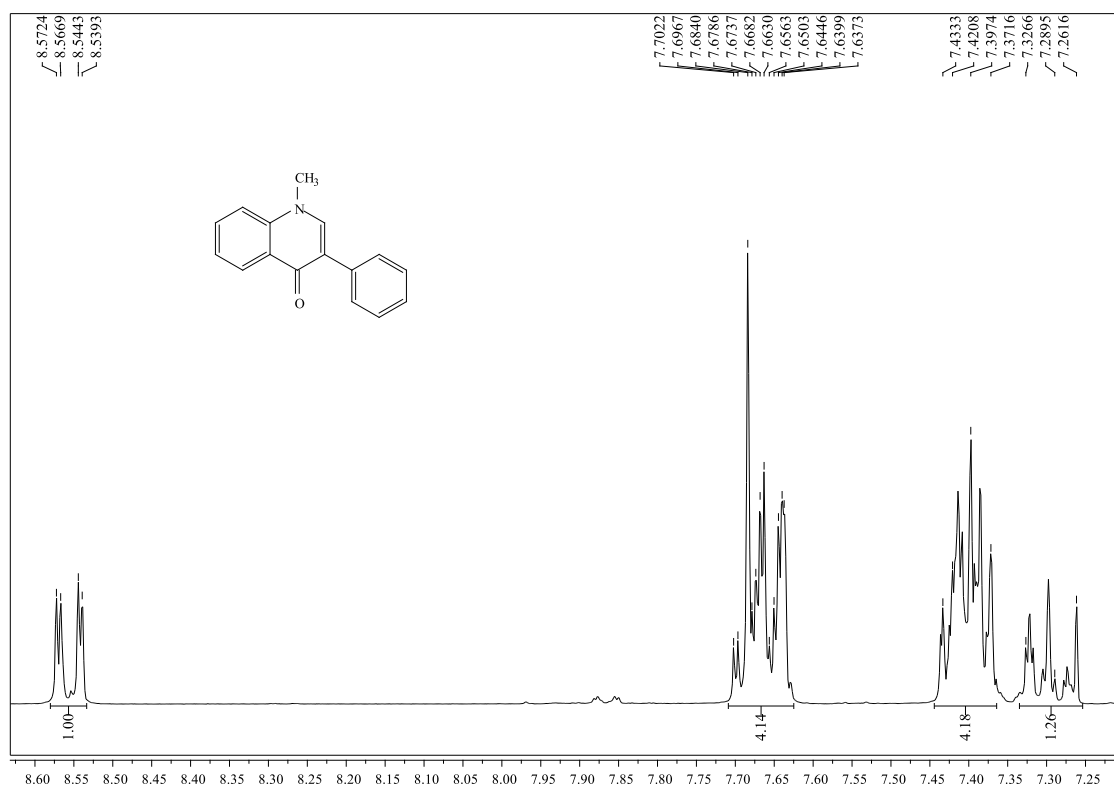


Figura A 23. Expansão do espectro de RMN de ¹H da 3-fenil-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**46a**) (300,13 MHz, CDCl₃).

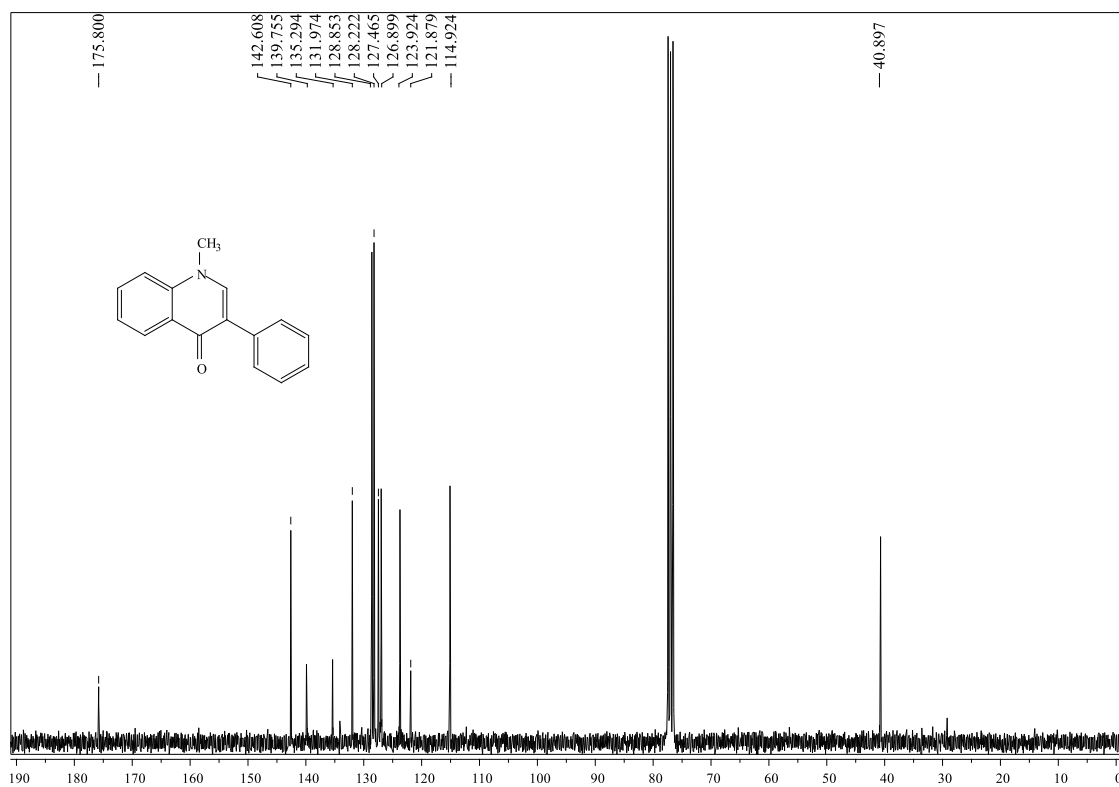


Figura A24. Espetro de RMN de ¹³C da 3-fenil-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**46a**) (75,47 MHz, CDCl₃).

1-Metil-3-(4-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (46b)

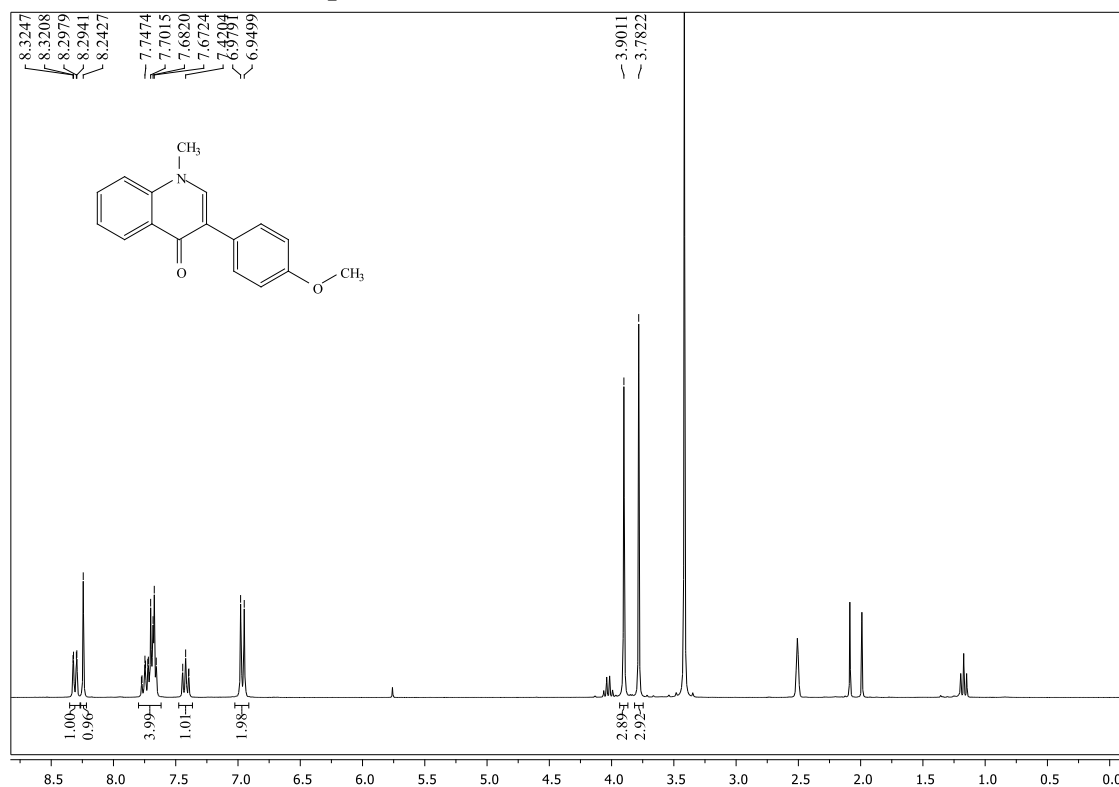


Figura A25. Espetro de RMN de ¹H da 1-metil-3-(4-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (**46b**) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

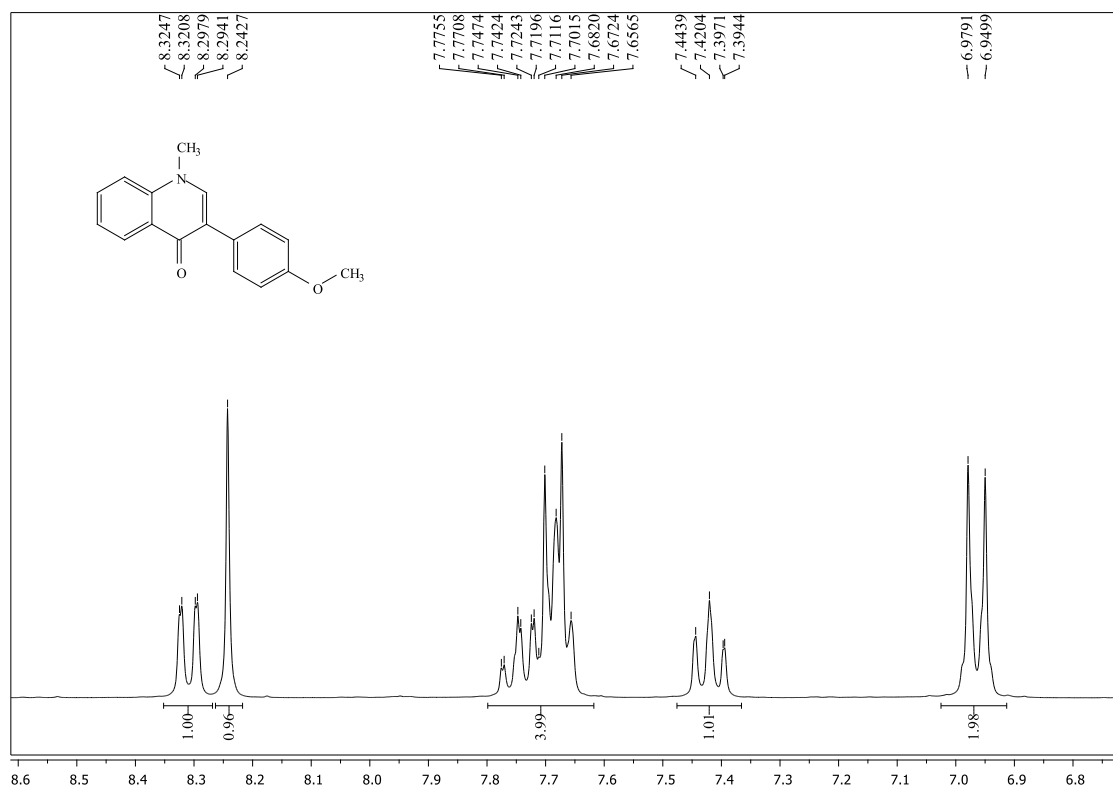


Figura A26. Expansão do espectro de RMN de ¹H da 1-metil-3-(4-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (**46b**) (300,13 MHz, DMSO-d₆).

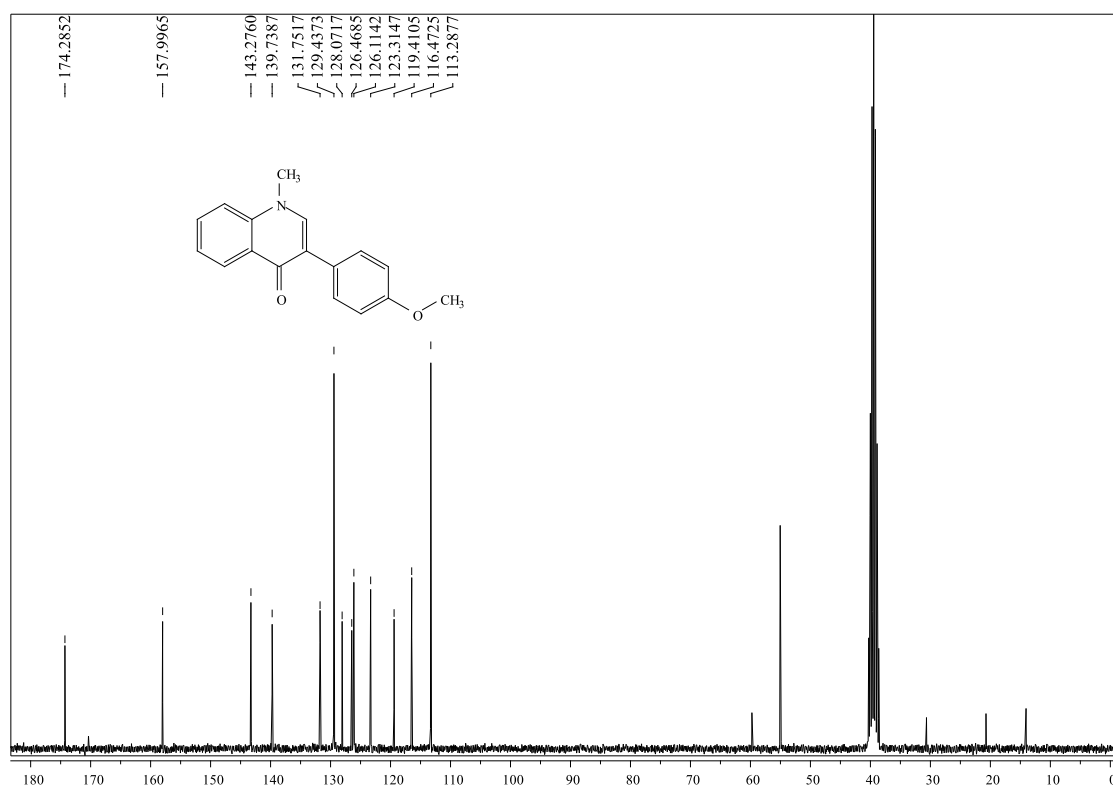


Figura A 27. Espectro de RMN de ¹³C da 1-metil-3-(4-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (**46b**) (125,77 MHz, DMSO-d₆).

3-(4-Hidroxifenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (46c)

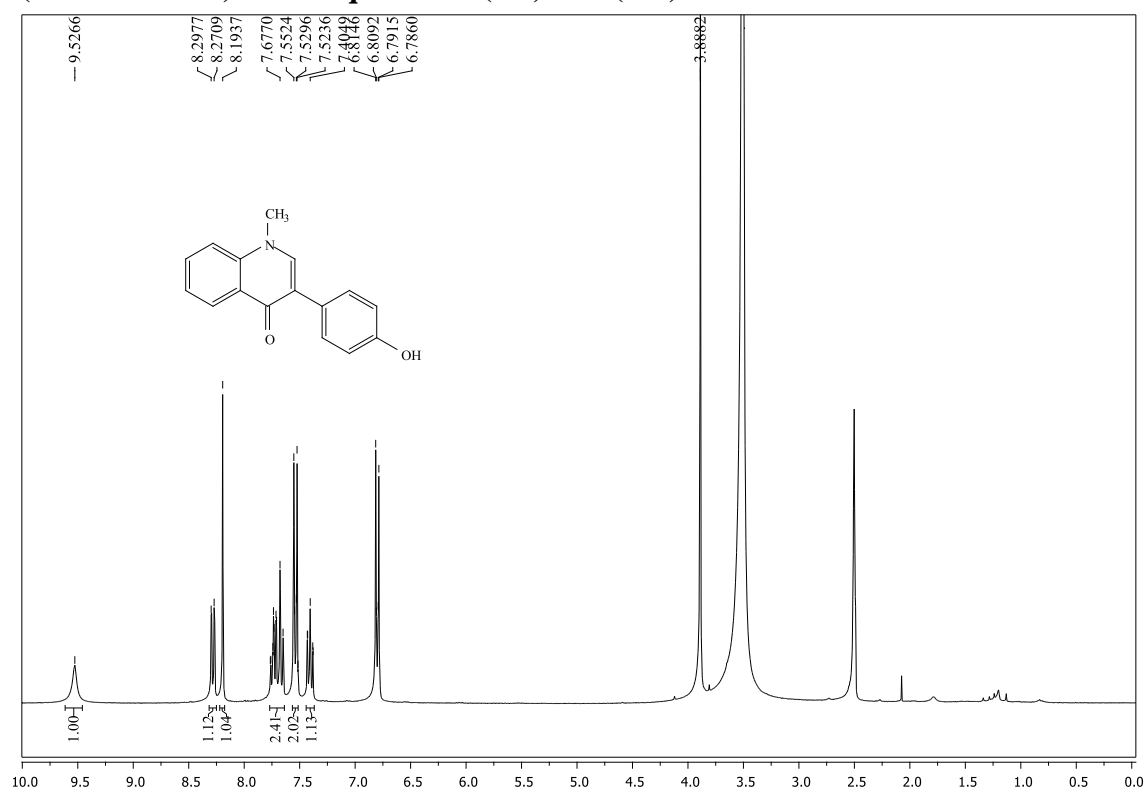


Figura A28. Espetro de RMN de ¹H da 3-(4-hidroxifenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**46c**) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

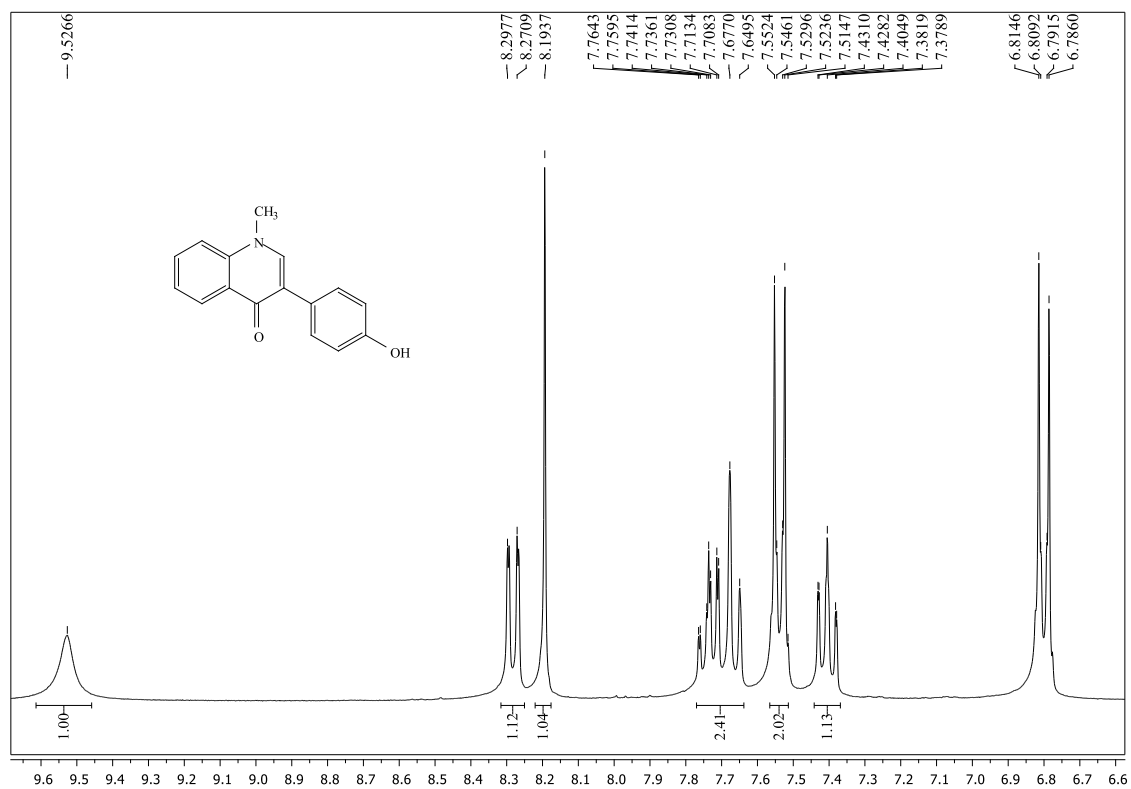


Figura A 29. Expansão do espetro de RMN de ¹H da 3-(4-hidroxifenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**46c**) (300,13 MHz, DMSO-d₆).

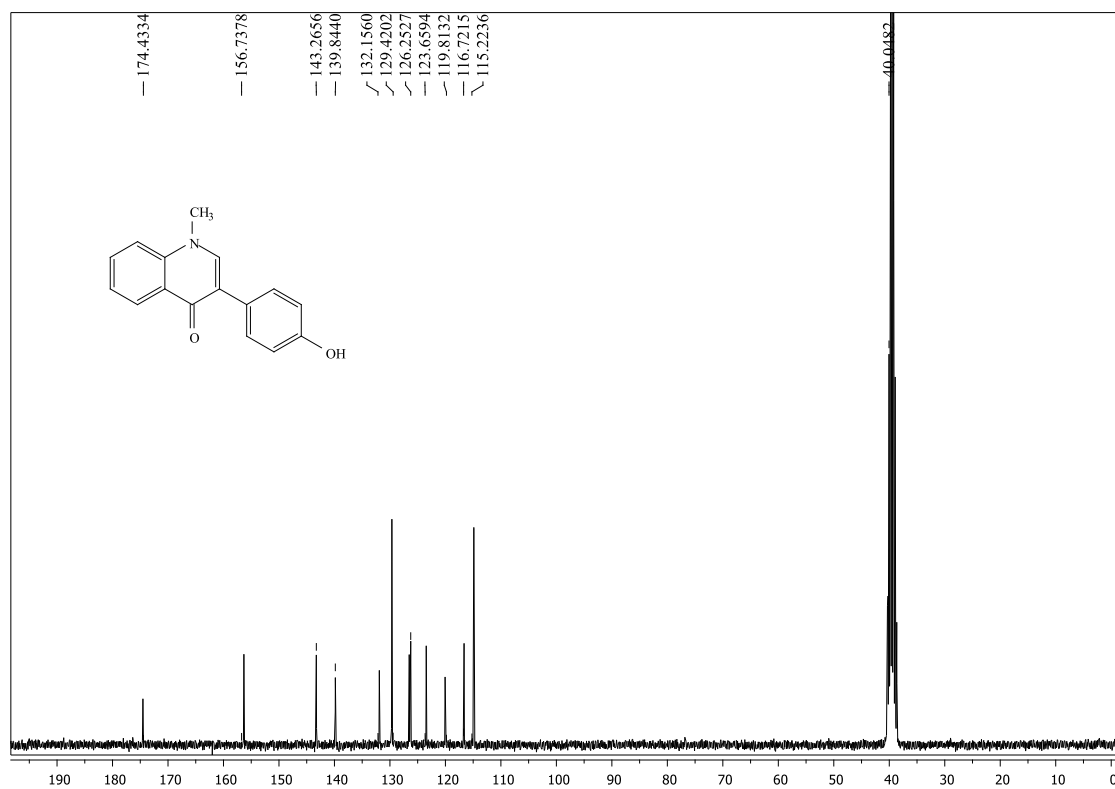


Figura A30. Espetro de RMN de ¹³C da 3-(4-hidroxifenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**46c**) (75,47 MHz; DMSO-d₆).

1-Metil-3-[4-(dimetilamino)fenil]quinolin-4(1*H*)-ona (46d**)**

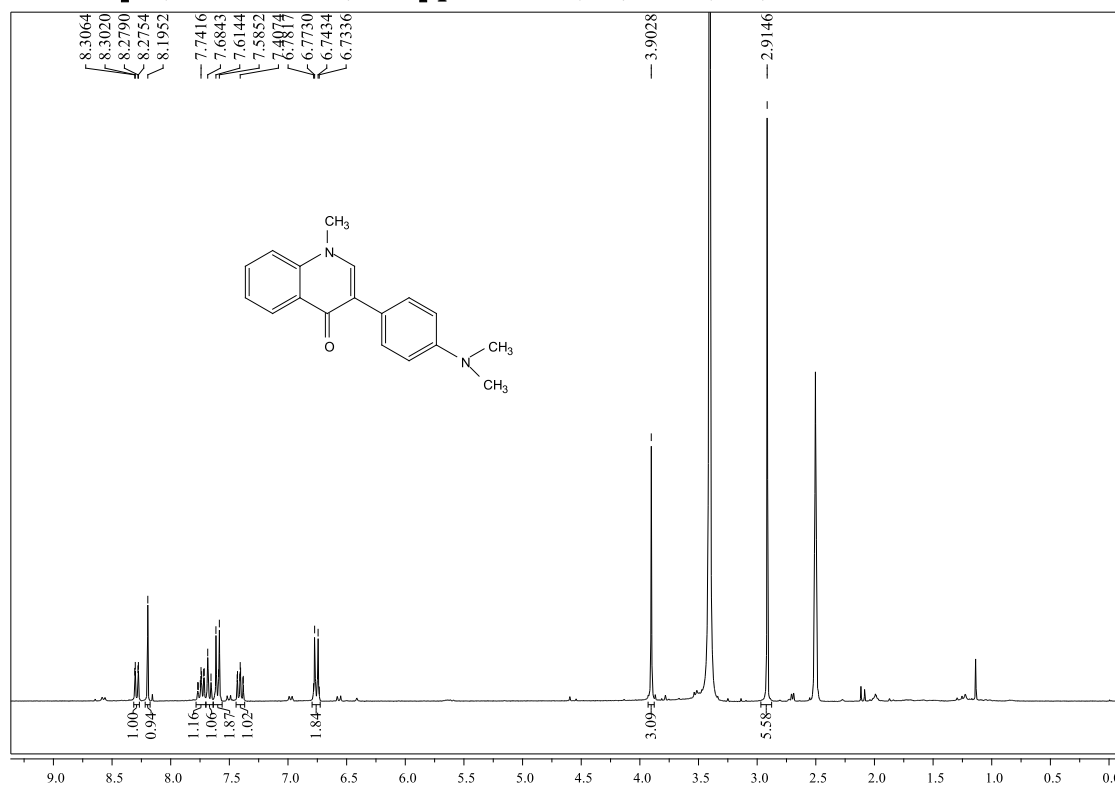


Figura A 31. Espetro de RMN de ¹H da 1-metil-3-[4-(dimetilamino)fenil]quinolin-4(1*H*)-ona (**46d**) (300,13 MHz, DMSO-d₆).

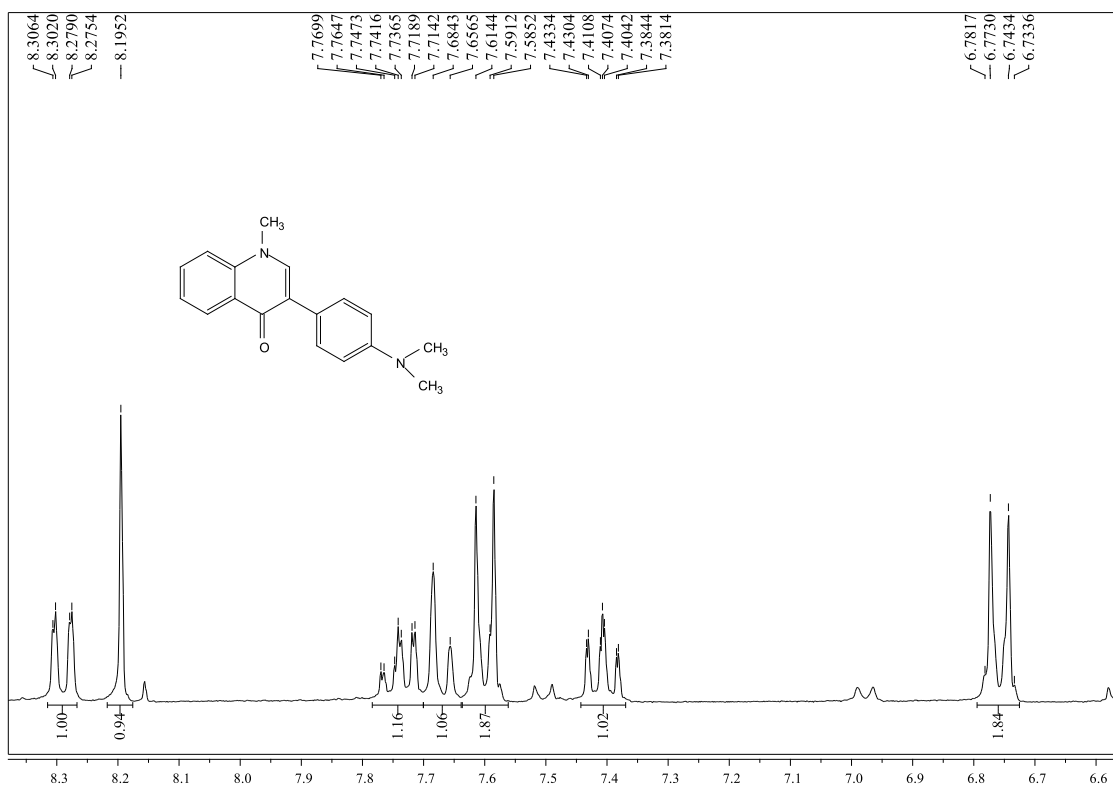


Figura A 32. Expansão do espectro de RMN de ¹H da 1-metil-3-[4-(dimetilamino)fenil]quinolin-4(1*H*)-ona (**46d**) (300,13 MHz, DMSO-d₆).

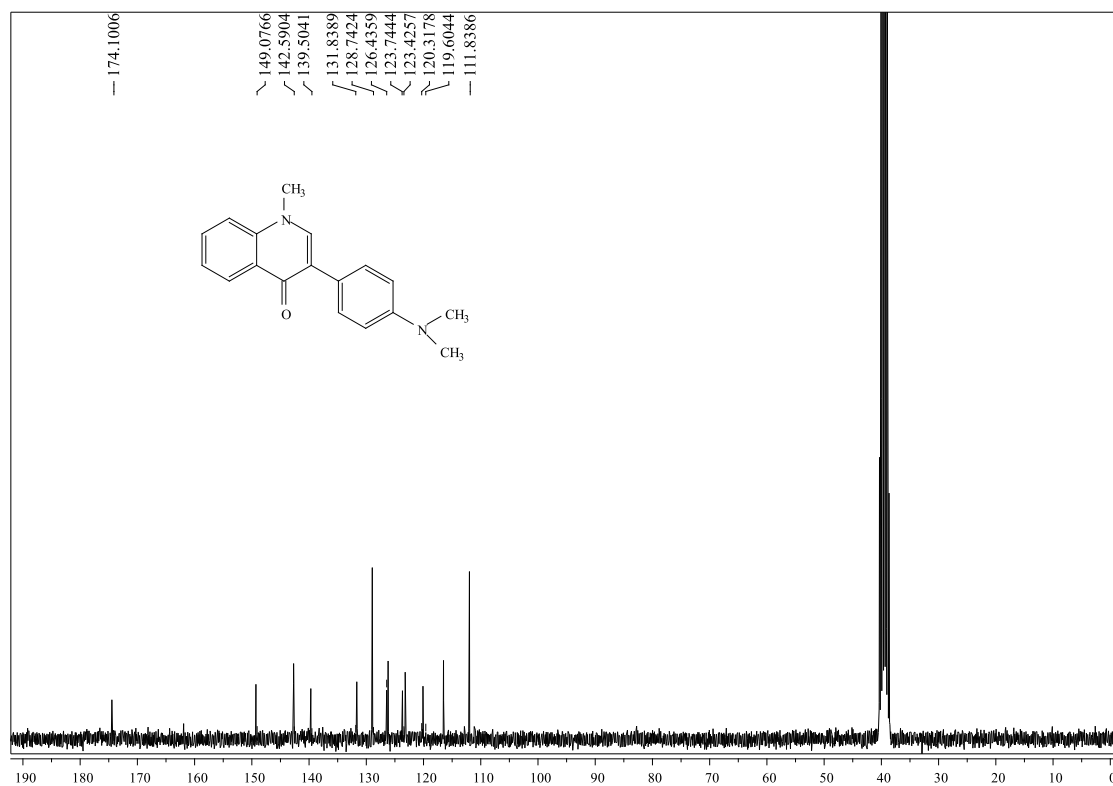


Figura A 33. Espectro de RMN de ¹³C da 1-metil-3-[4-(dimetilamino)fenil]quinolin-4(1*H*)-ona (**46d**) (75,47 MHz; DMSO-d₆).

1-Metil-3-[4-(metilamino)fenil]quinolin-4(1H)-ona (47)

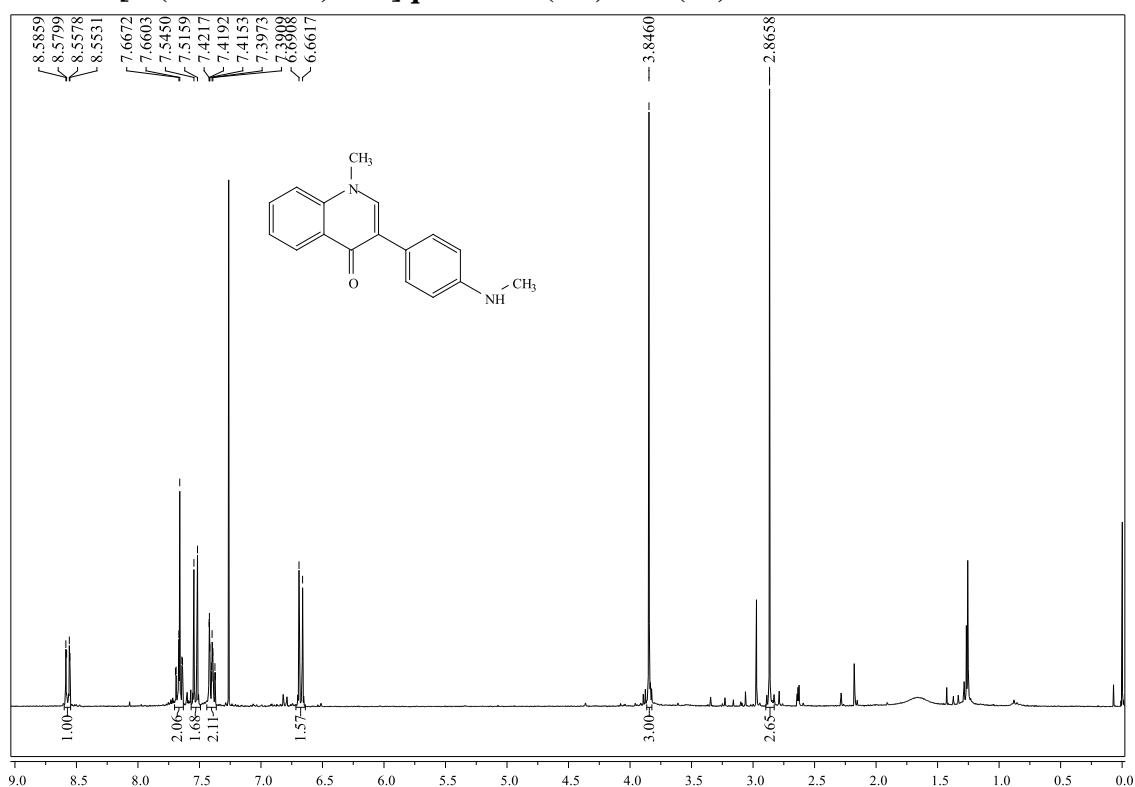


Figura A 34. Espetro de RMN de ¹H da 1-metil-3-[4-(metilamino)fenil]quinolin-4(1H)-ona (47) (300,13 MHz; CDCl₃)

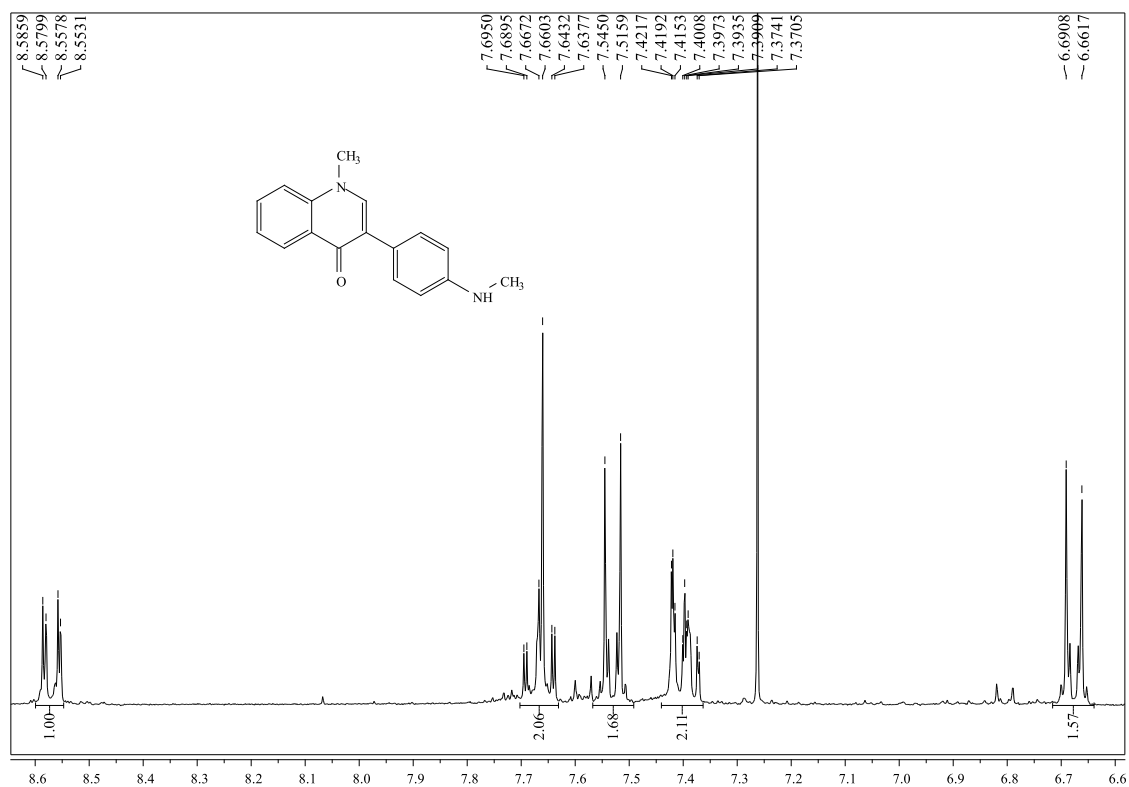


Figura A35. Expansão do espectro de RMN de ¹H da 1-metil-3-[4-(metilamino)fenil]quinolin-4(1H)-ona (47) (300,13 MHz; CDCl₃)

3-(4-Formilfenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (46e)

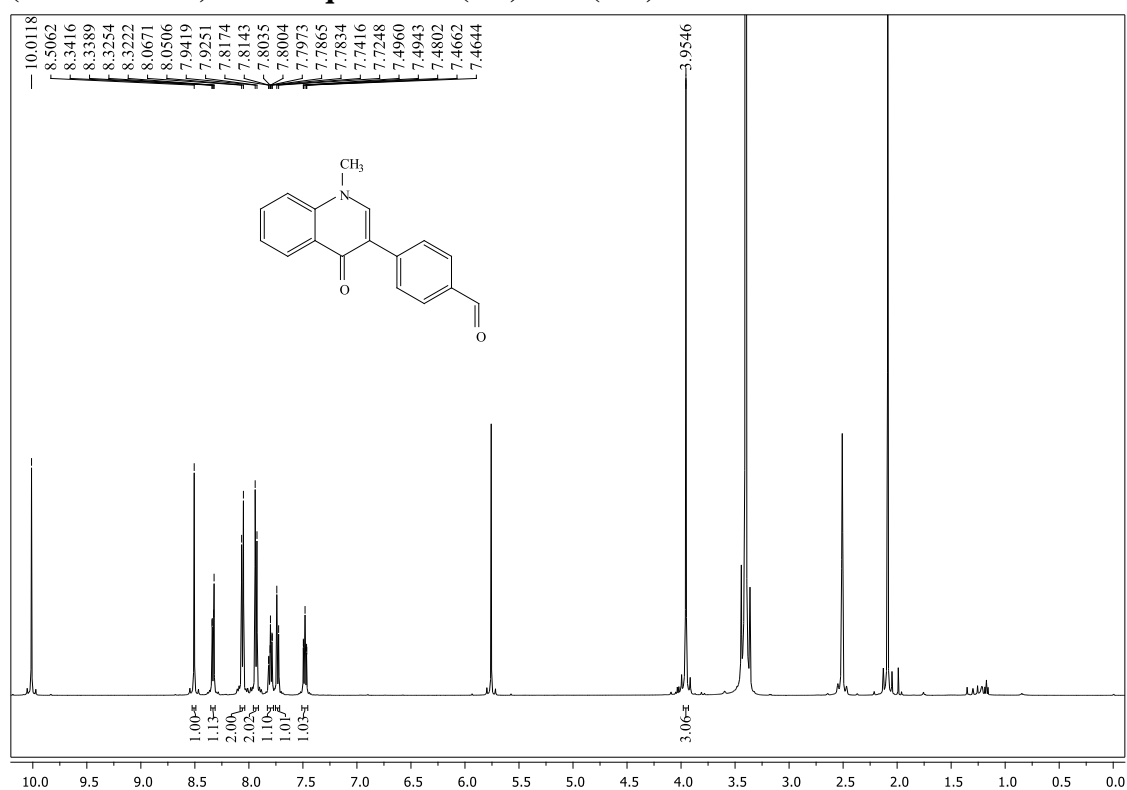


Figura A36. Espetro de RMN de ¹H da 3-(4-formilfenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**46e**) (500,13 MHz, DMSO-d₆).

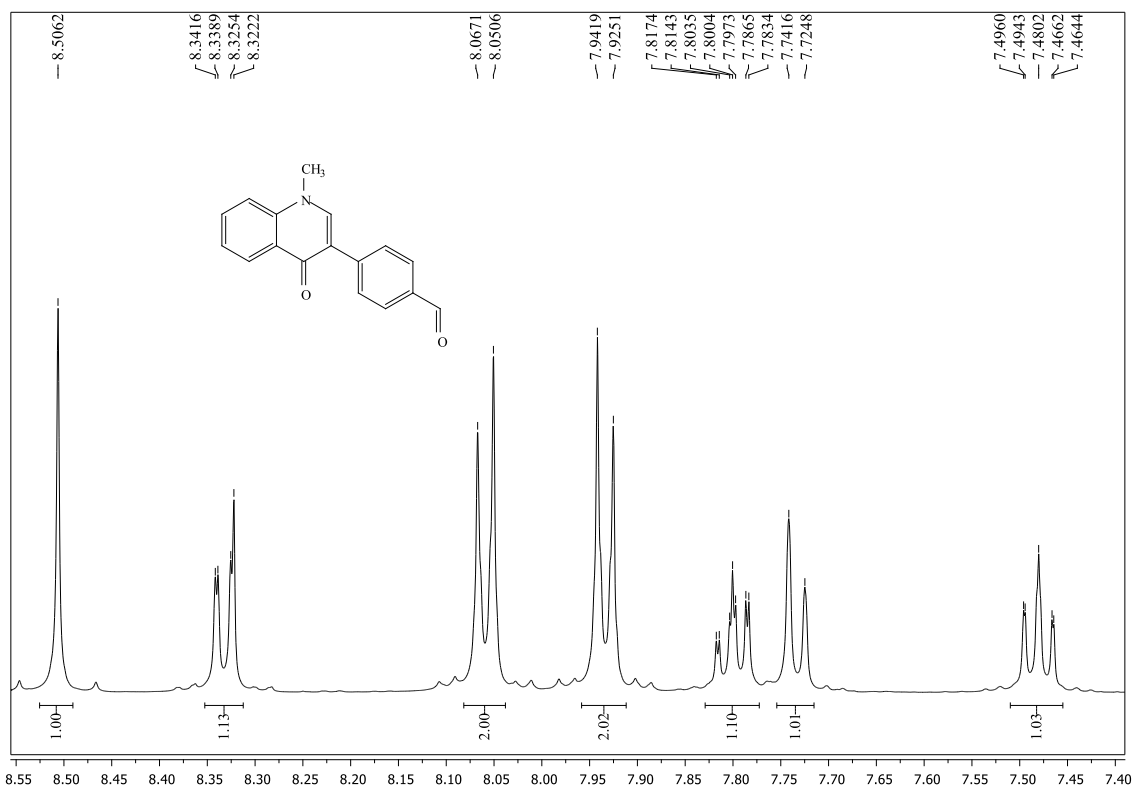


Figura A 37. Expansão do espectro de RMN de ¹H da 3-(4-formilfenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**46e**) (500,13 MHz; DMSO-d₆)

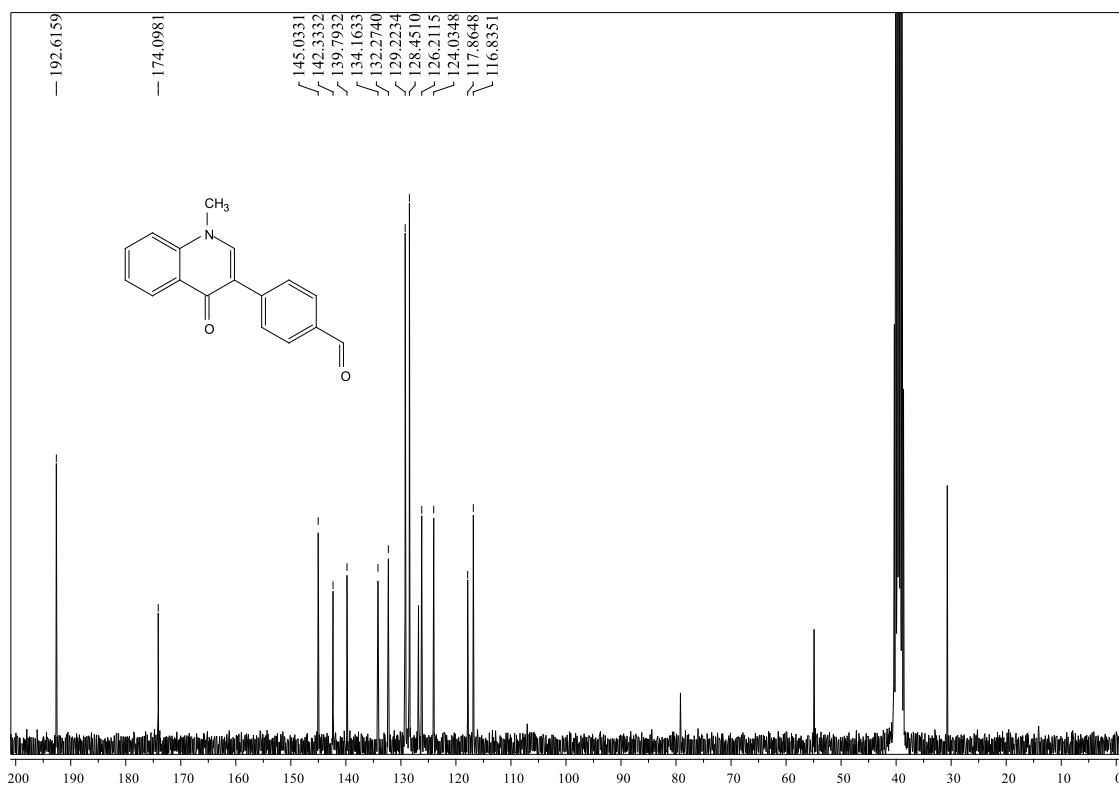


Figura A 38. Espetro de RMN de ^{13}C da 3-(4-formilfenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**46e**) (125,77 MHz; DMSO- d_6).

1-Metil-3-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona (**46f**)

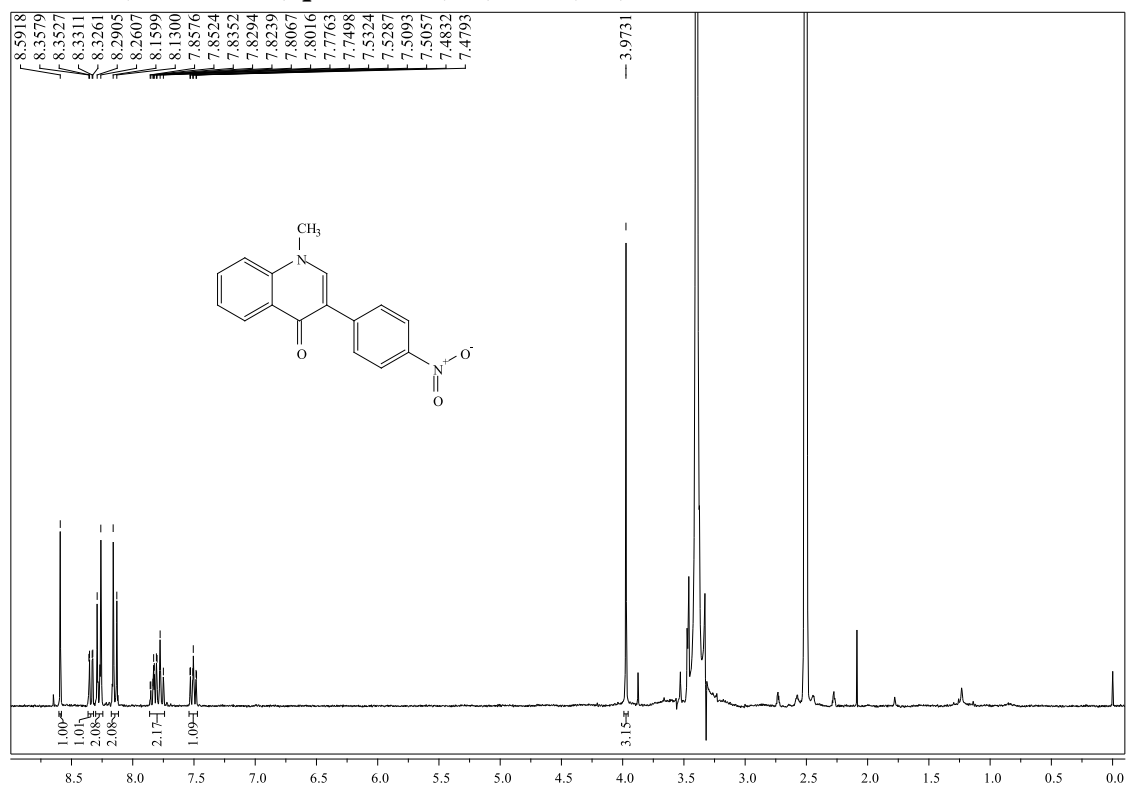


Figura A 39. Espetro de RMN de ^1H da 1-metil-3-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona (**46f**) (300,13 MHz; DMSO- d_6).

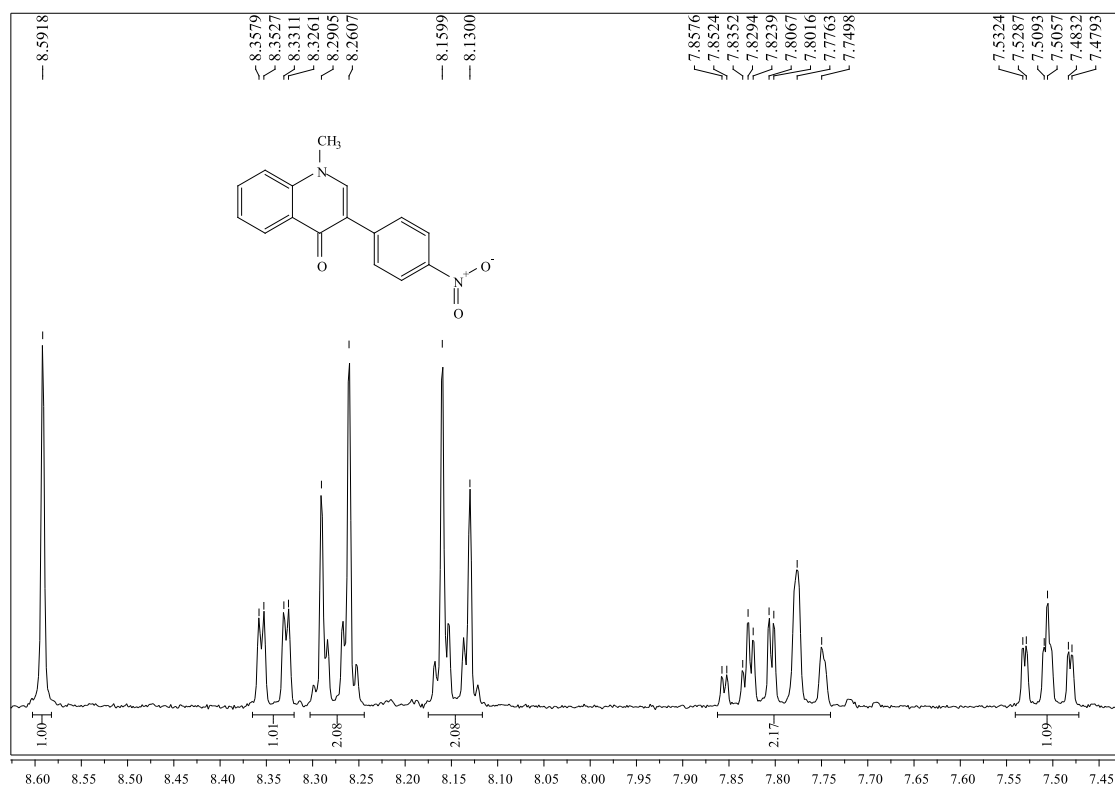


Figura A40. Expansão do espectro de RMN de ¹H da 1-metil-3-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**46f**) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

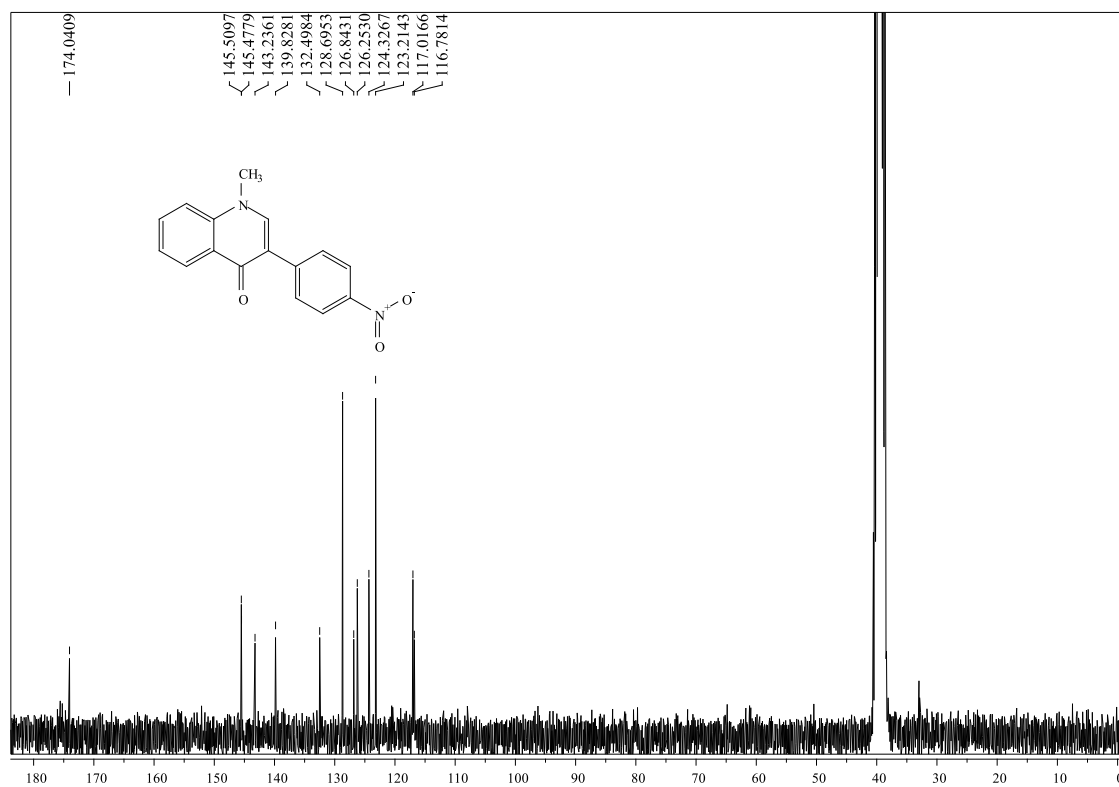


Figura A41. Espectro de RMN de ¹³C da 1-metil-3-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**46f**) (75,47 MHz; DMSO-d₆).

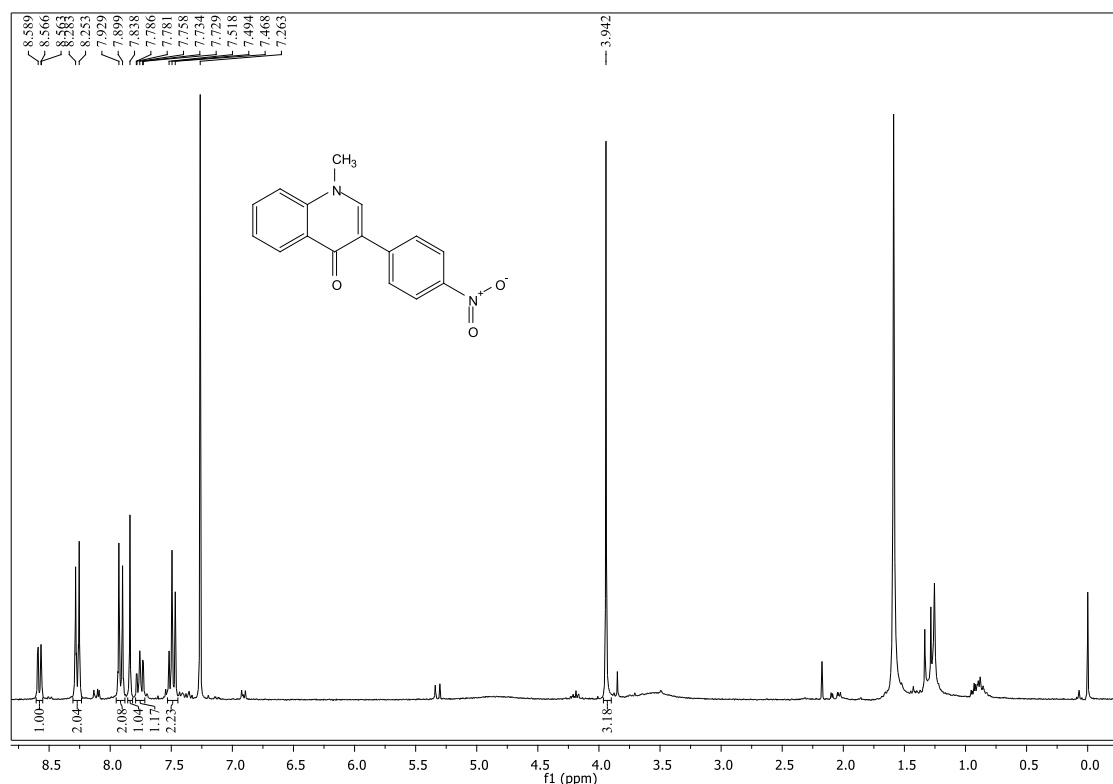


Figura A42. Espetro de RMN de ¹H da 1-metil-3-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**46f**) (300,13 MHz; CDCl₃)

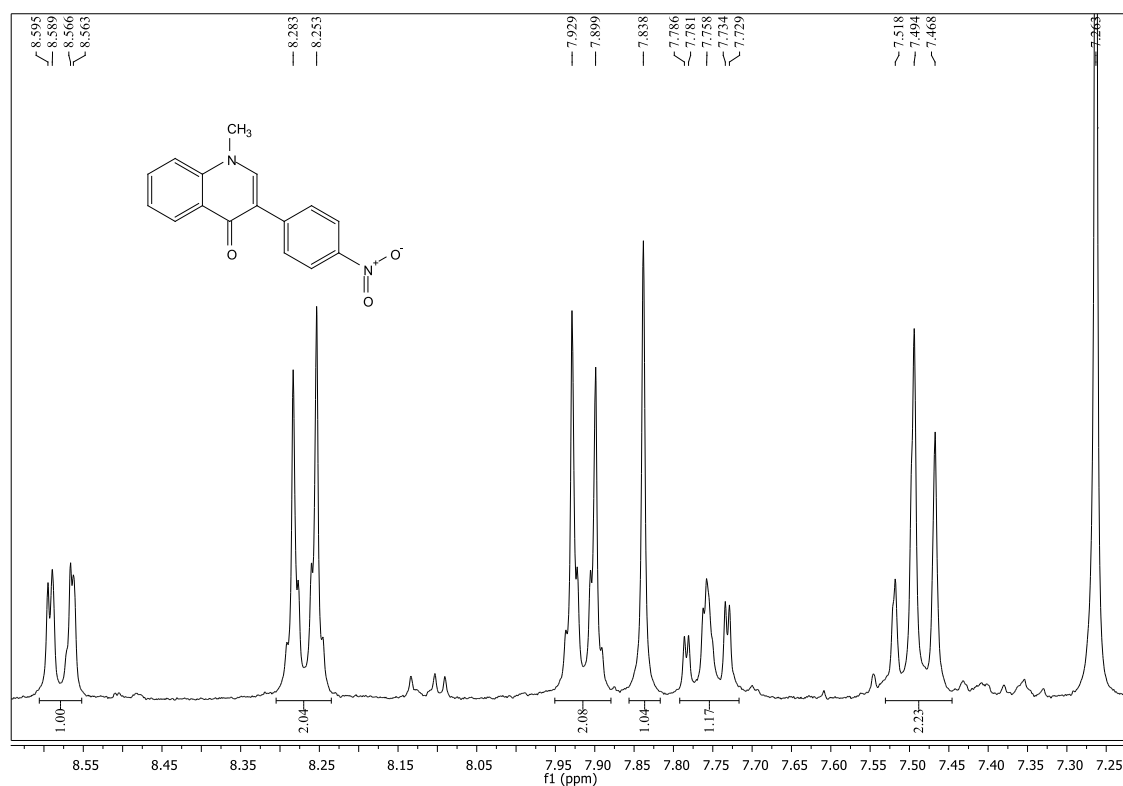


Figura A43. Expansão do espectro de RMN de ¹H da 1-metil-3-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**46f**) (300,13 MHz; CDCl₃).

3-(4-Aminofenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (48)¹

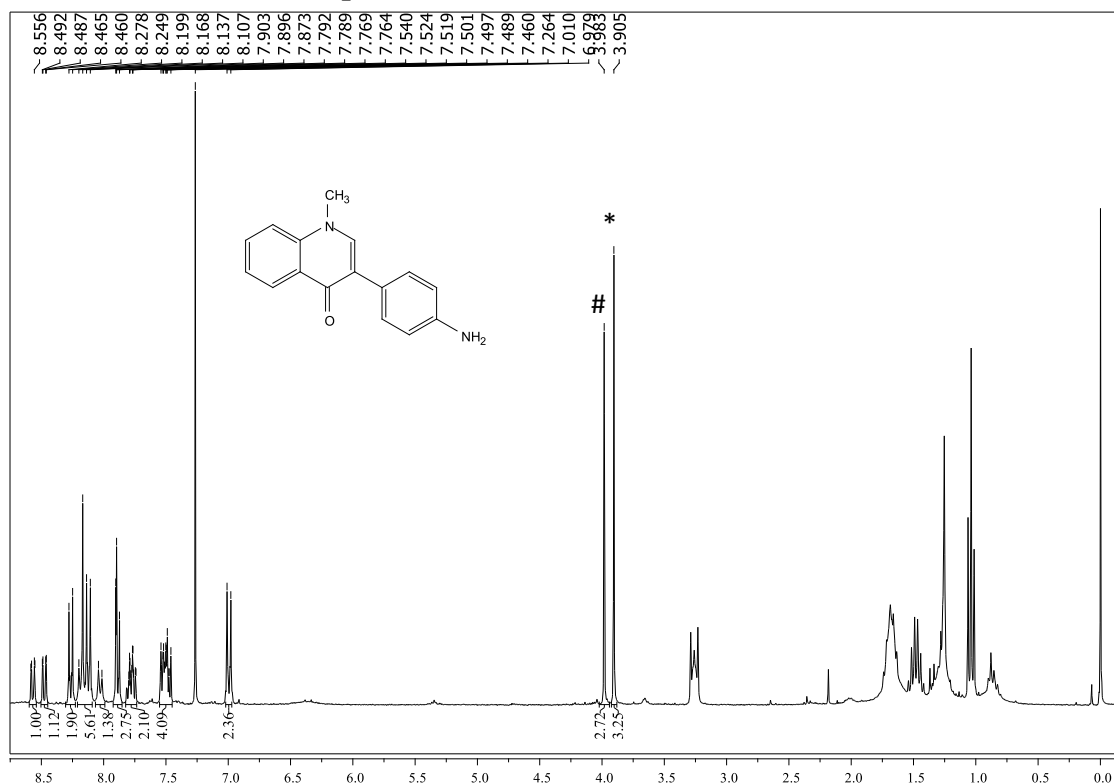


Figura A 44. Espetro de RMN de ¹H da mistura de compostos **46f** e **48** (300,13 MHz; CDCl₃).

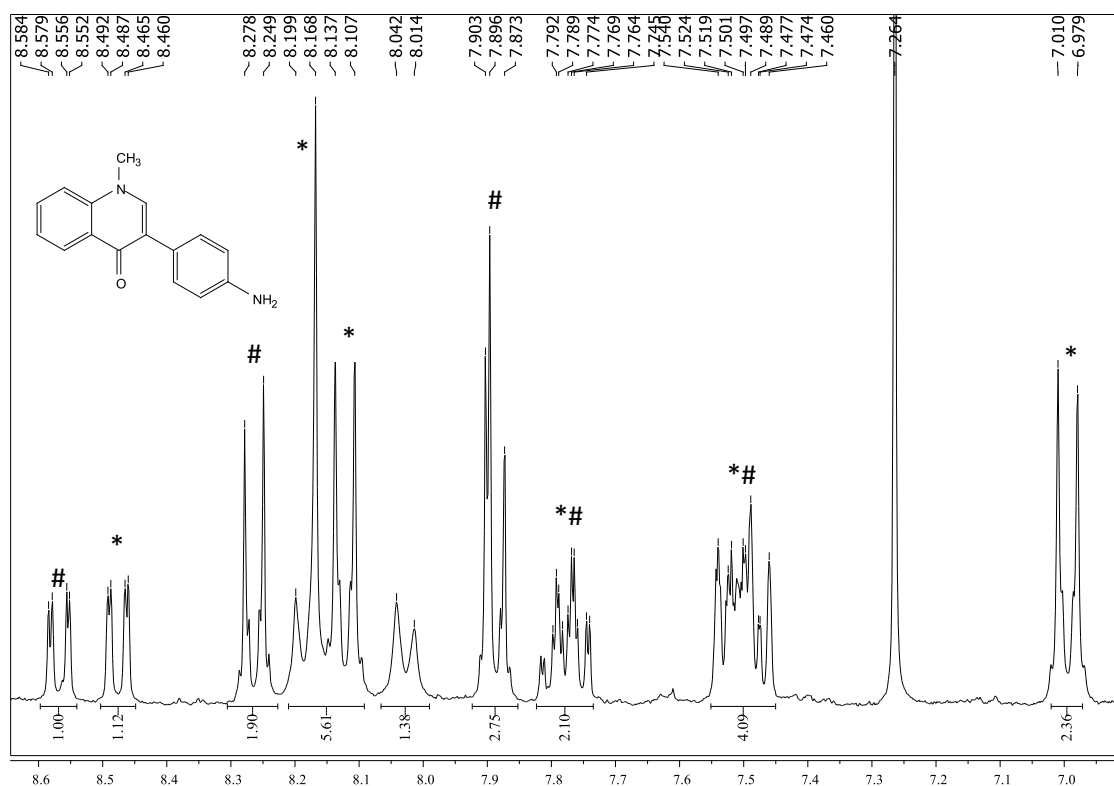


Figura A45. Expansão do espectro de RMN de ¹H da mistura de compostos **46f** e **48** (300,13 MHz; CDCl₃).

¹ Os picos correspondentes ao composto **48** foram assinalados com (*) enquanto os correspondentes ao composto **46f** foram assinalados com (#) por comparação com o espectro do composto puro **46f** usando CDCl₃ como solvent (Figuras A41 e A42).

1-Metil-3-(3-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (46g)

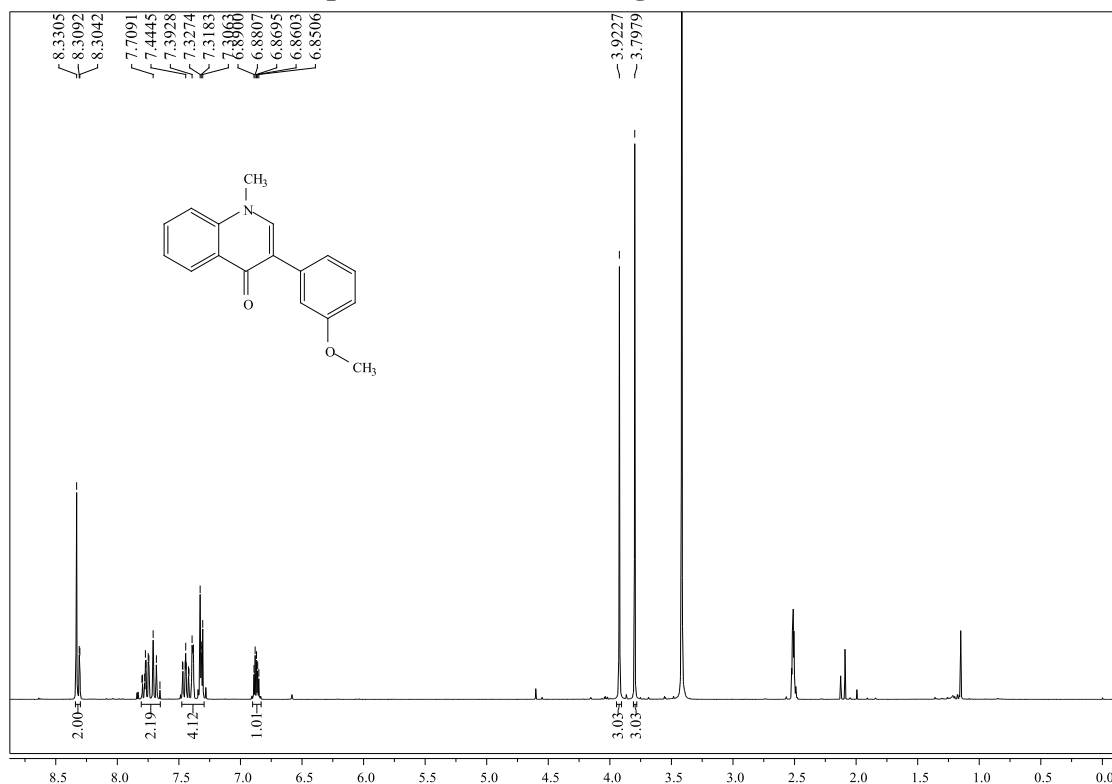


Figura A46. Espetro de RMN de ¹H da 1-metil-3-(3-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (**46g**) (300,13 MHz; DMSO-d₆)

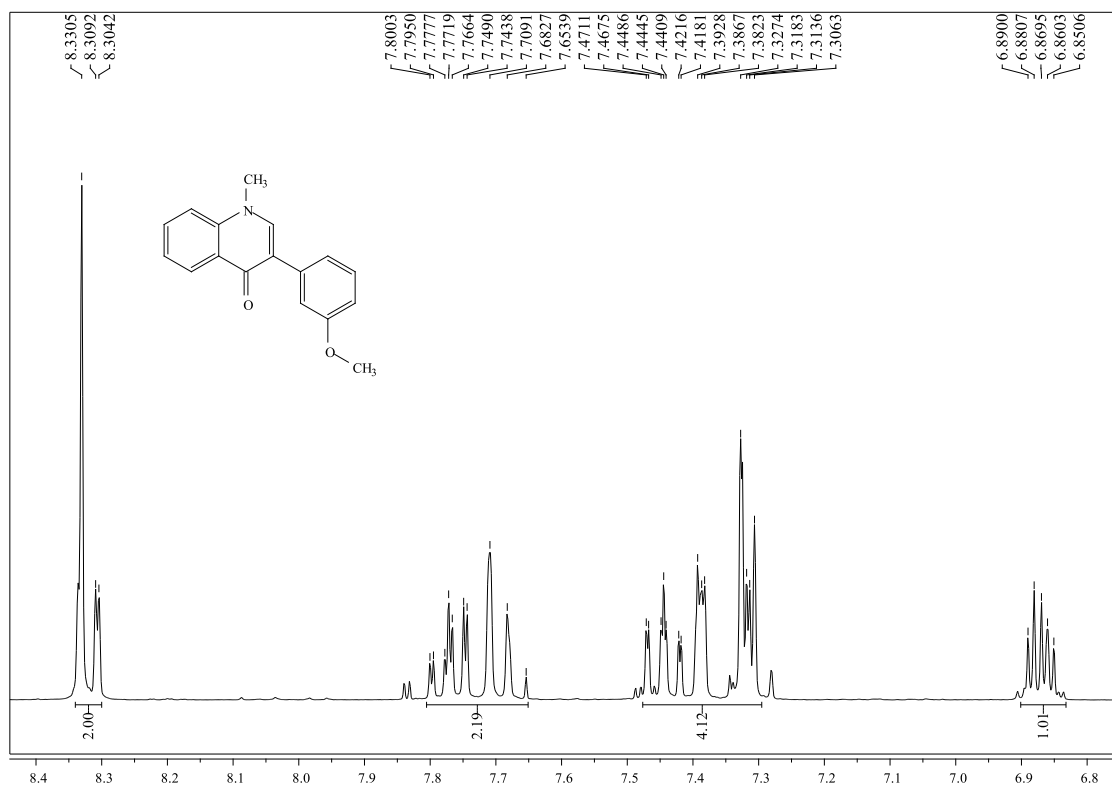


Figura A 47. Expansão do espetro de RMN de ¹H da 1-metil-3-(3-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (**46g**) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

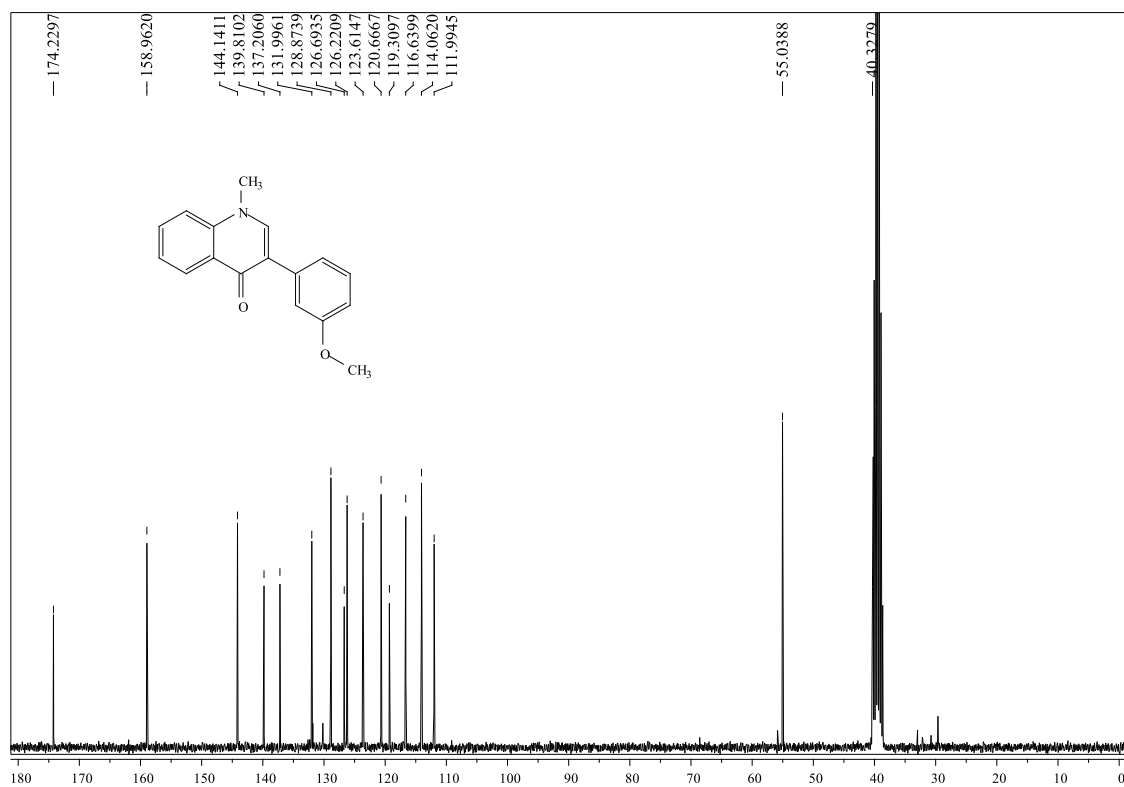


Figura A48. Espetro de RMN de ^{13}C da 1-metil-3-(3-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (**46g**) (75,47 MHz; DMSO- d_6).

3-(3-Formifenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**46h**)

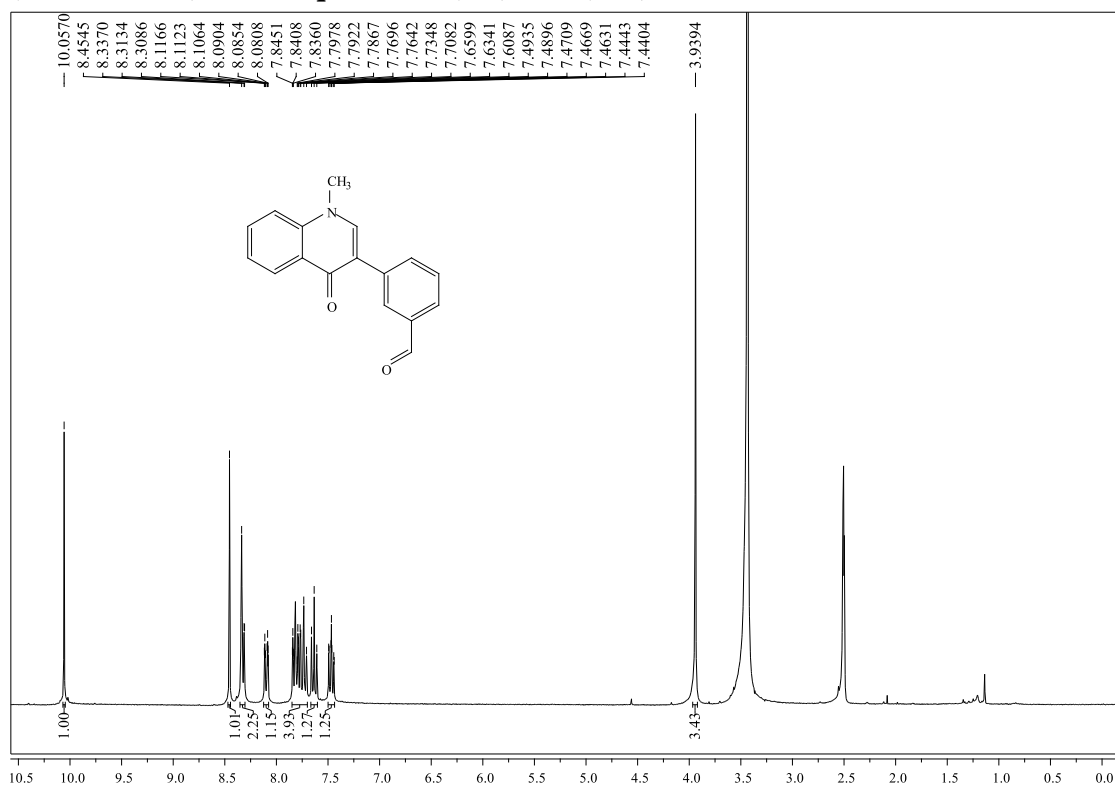


Figura A49. Espetro de RMN de ^1H da 3-(3-formifenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**46h**) (300,13 MHz; DMSO- d_6).

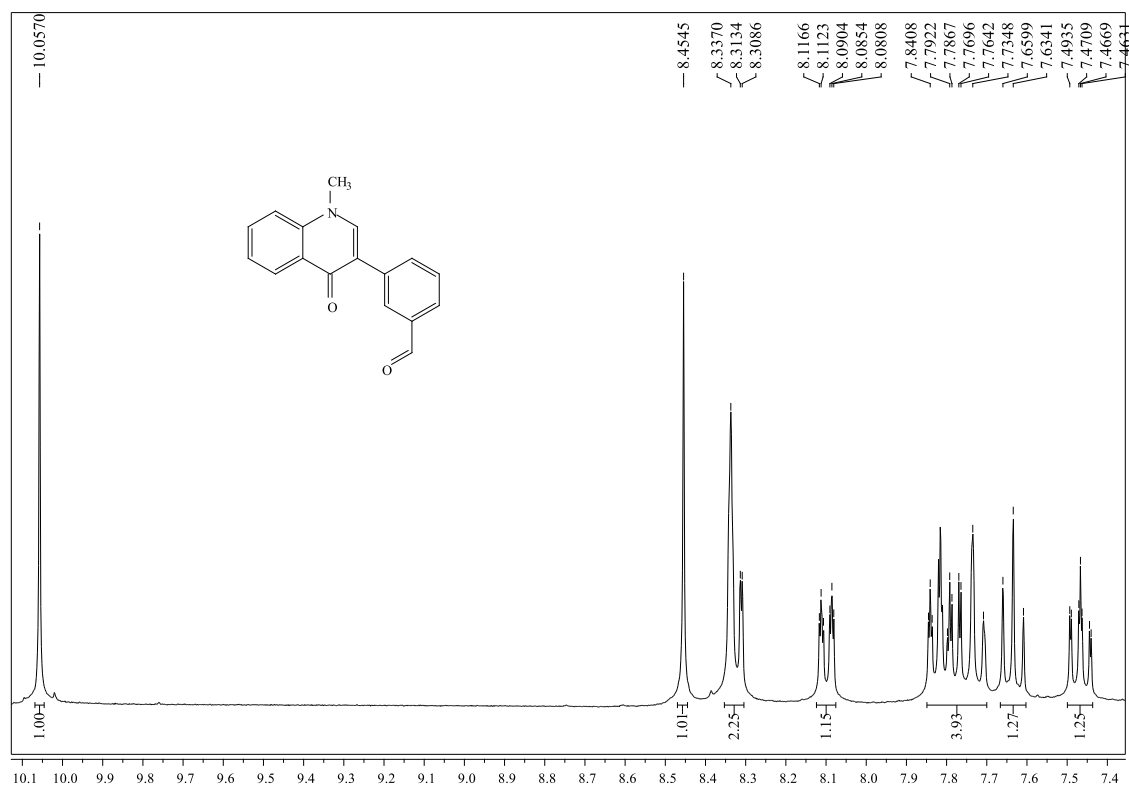


Figura A50. Expansão do espectro de RMN de ¹H da 3-(3-formifenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**46h**) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

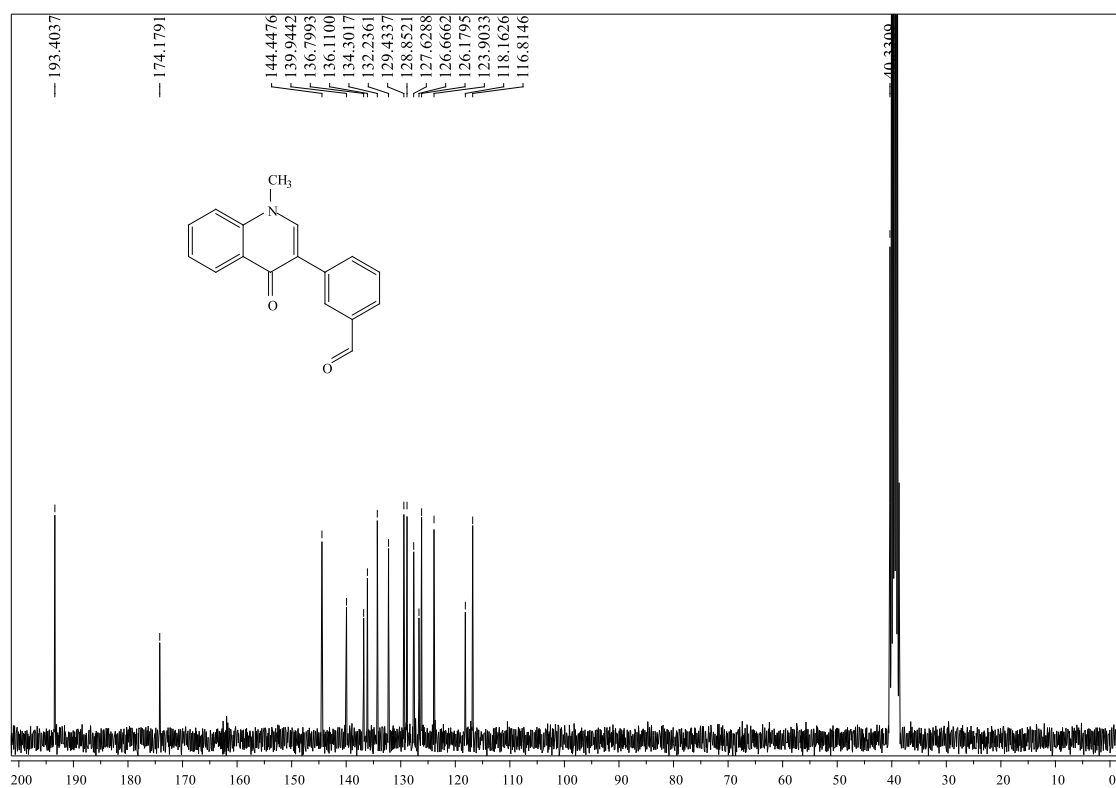


Figura A51. Espectro de RMN de ¹³C da 3-(3-formifenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**46h**) (75,47 MHz; DMSO-d₆).

1-Metil-3-(3,4-dimetoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (46i)

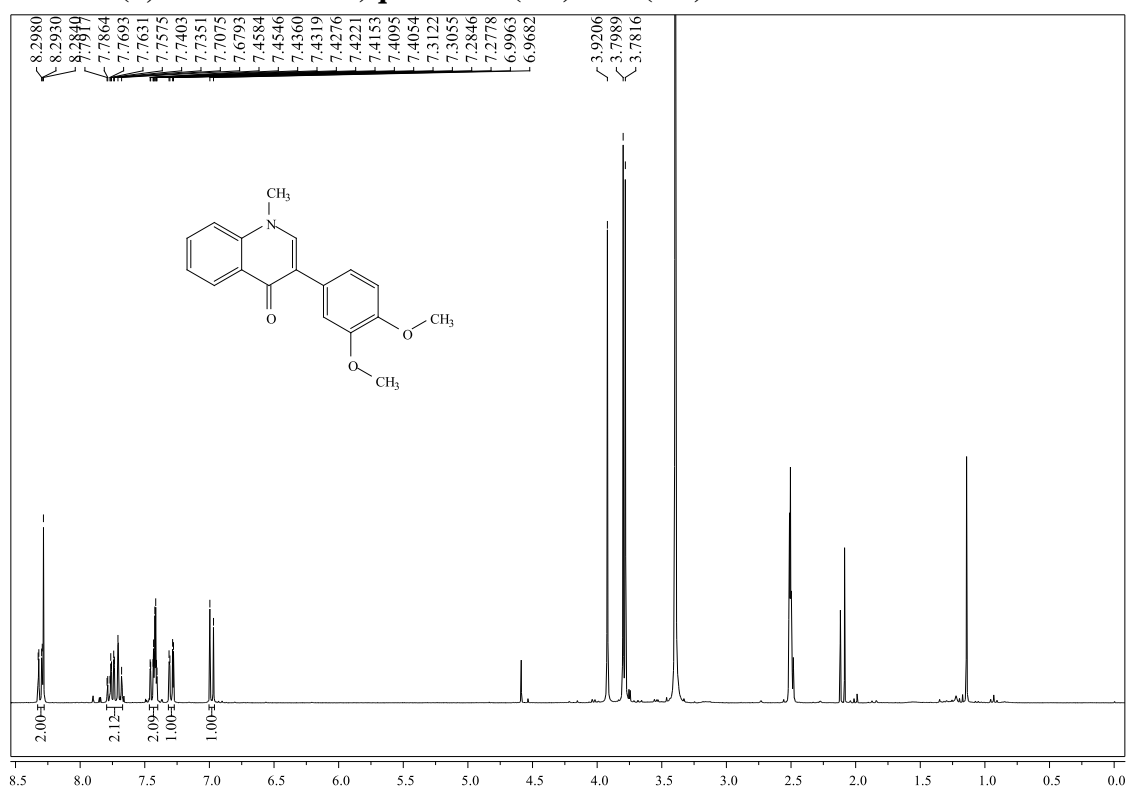


Figura A52. Espectro de RMN de ¹H da 1-metil-3-(3,4-dimetoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (**46i**) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

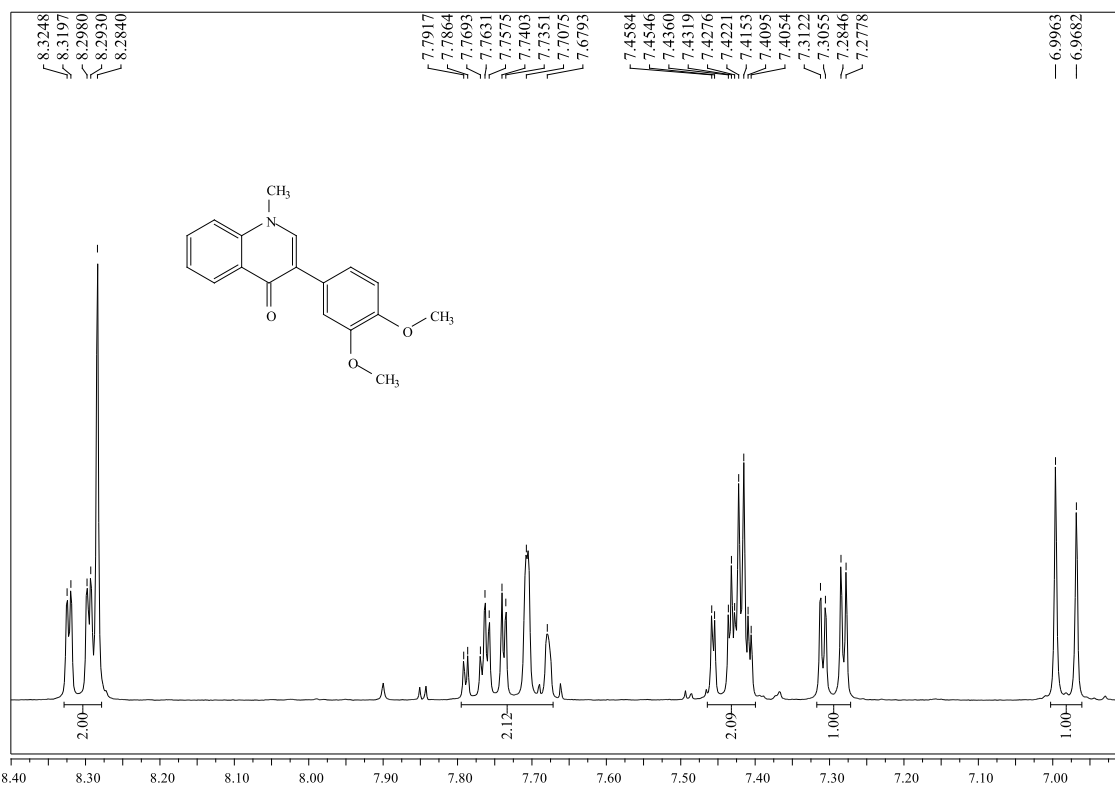


Figura A53. Expansão do espectro de RMN de ¹H da 1-metil-3-(3,4-dimetoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (**46i**) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

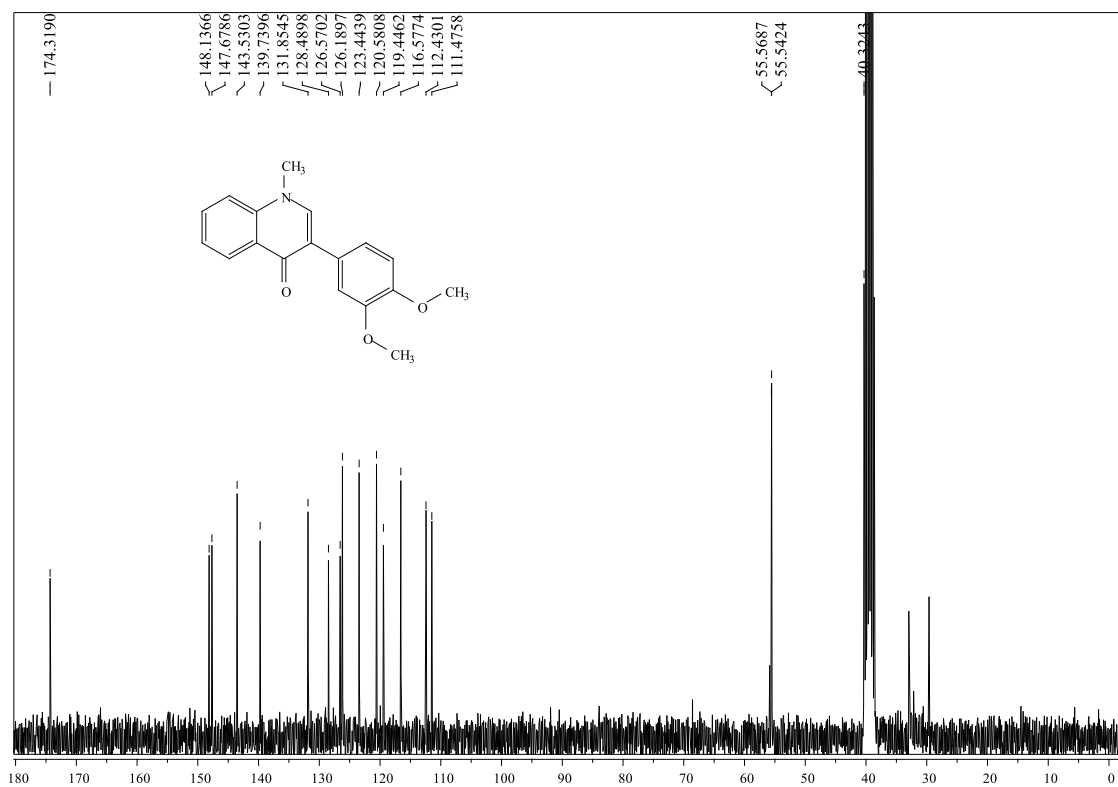


Figura A54. Espetro de RMN de ¹³C da 1-metil-3-(3,4-dimetoxifenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**46i**) (75,47 MHz; DMSO-*d*₆).

3-(3-Formil-4-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (46j**)**

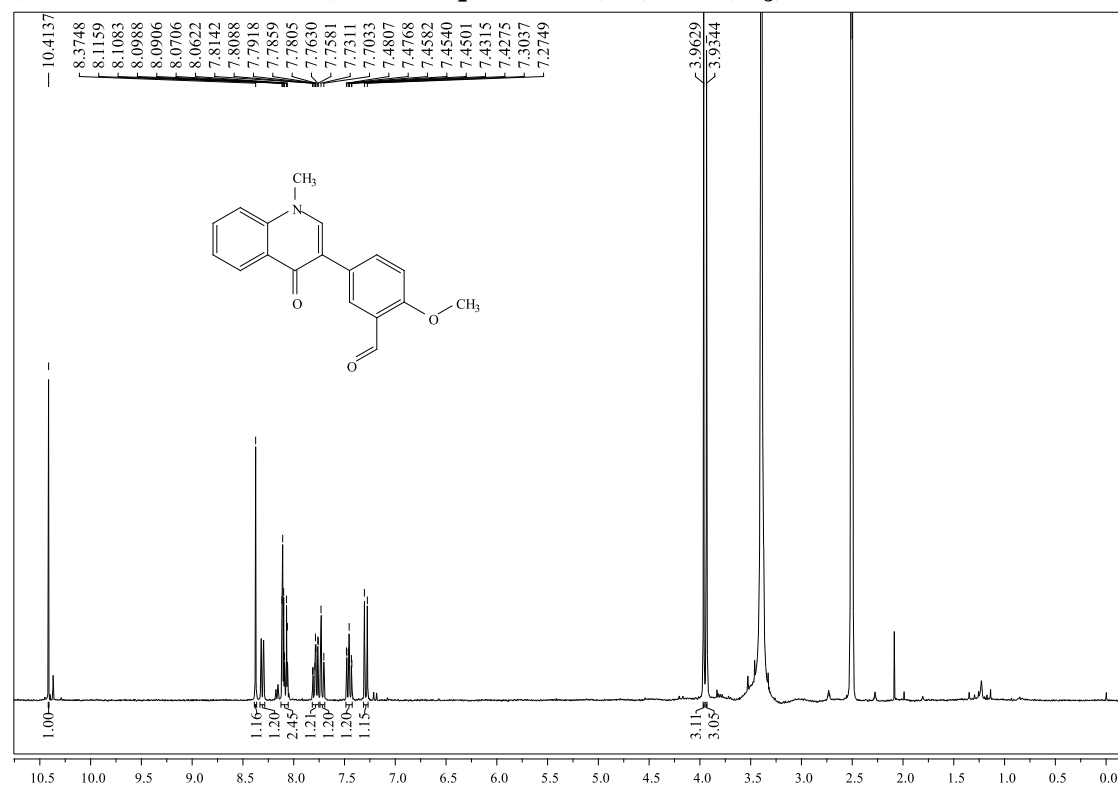


Figura A55. Espetro de RMN de ¹H da 3-(3-formil-4-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**46j**) (300,13 MHz; DMSO-*d*₆).

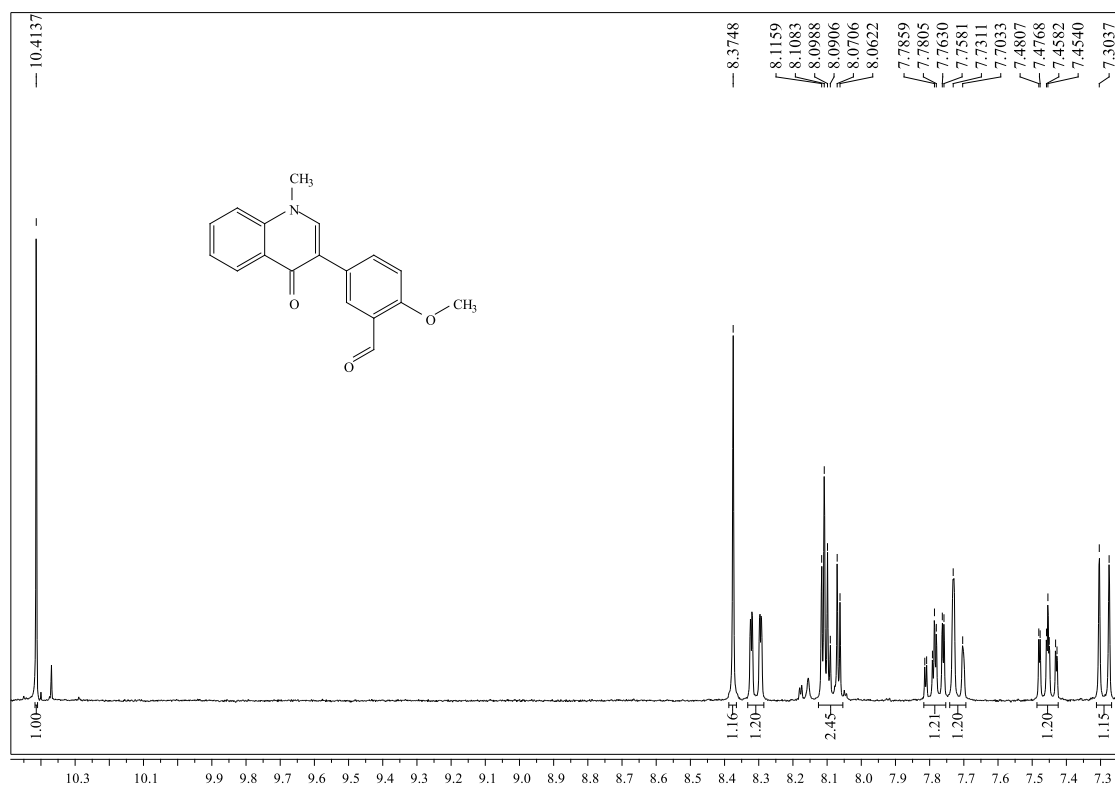


Figura A56. Expansão do espectro de RMN de ¹H da 3-(3-formil-4-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**46j**) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

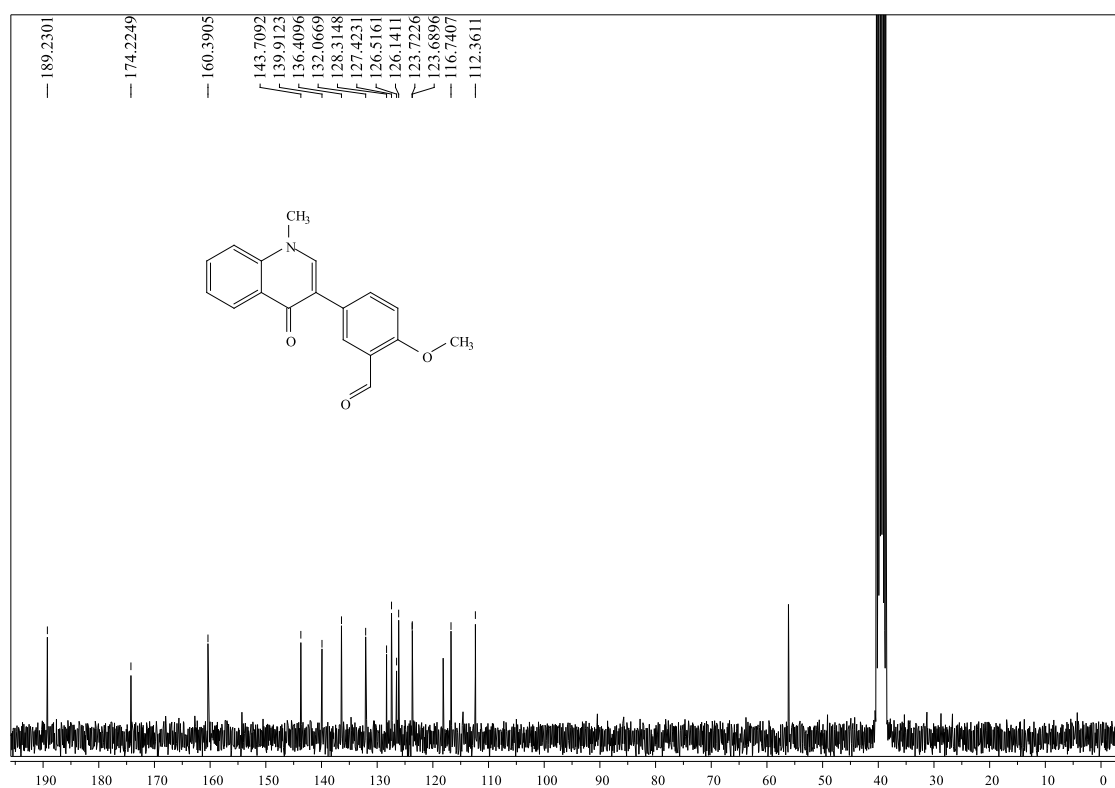


Figura A57. Espectro de RMN de ¹³C da 3-(3-formil-4-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**46j**) (75,47 MHz; DMSO-d₆).

3-(4-Hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (46k)

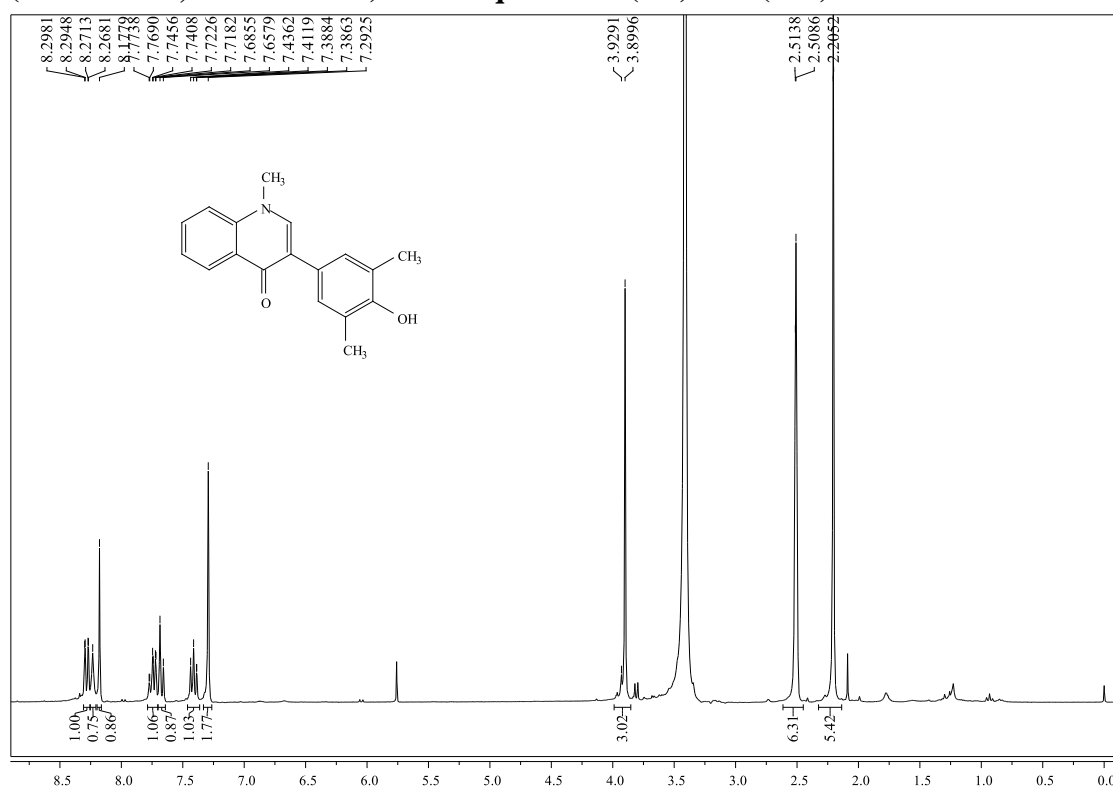


Figura A58. Espetro de RMN de ¹H da 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (46k) (500,13 MHz; DMSO-d₆).

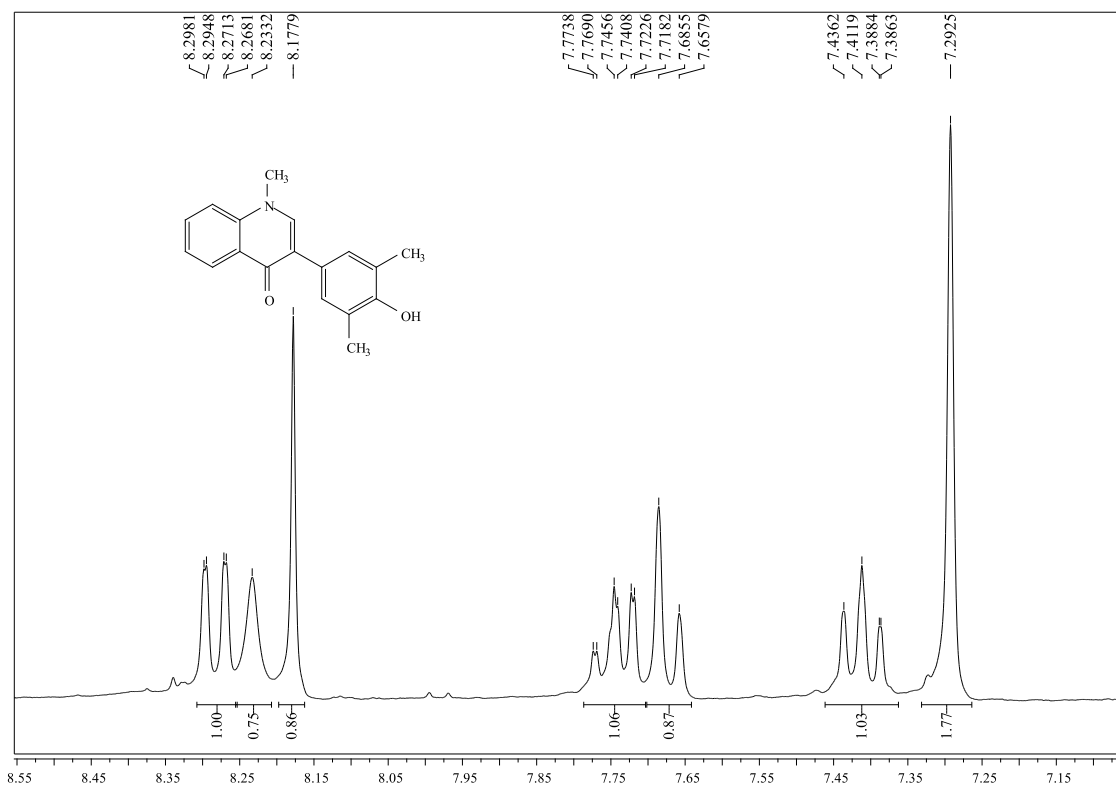


Figura A59. Expansão do espectro de RMN de ¹H da 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (46k) (500,13 MHz; DMSO-d₆).

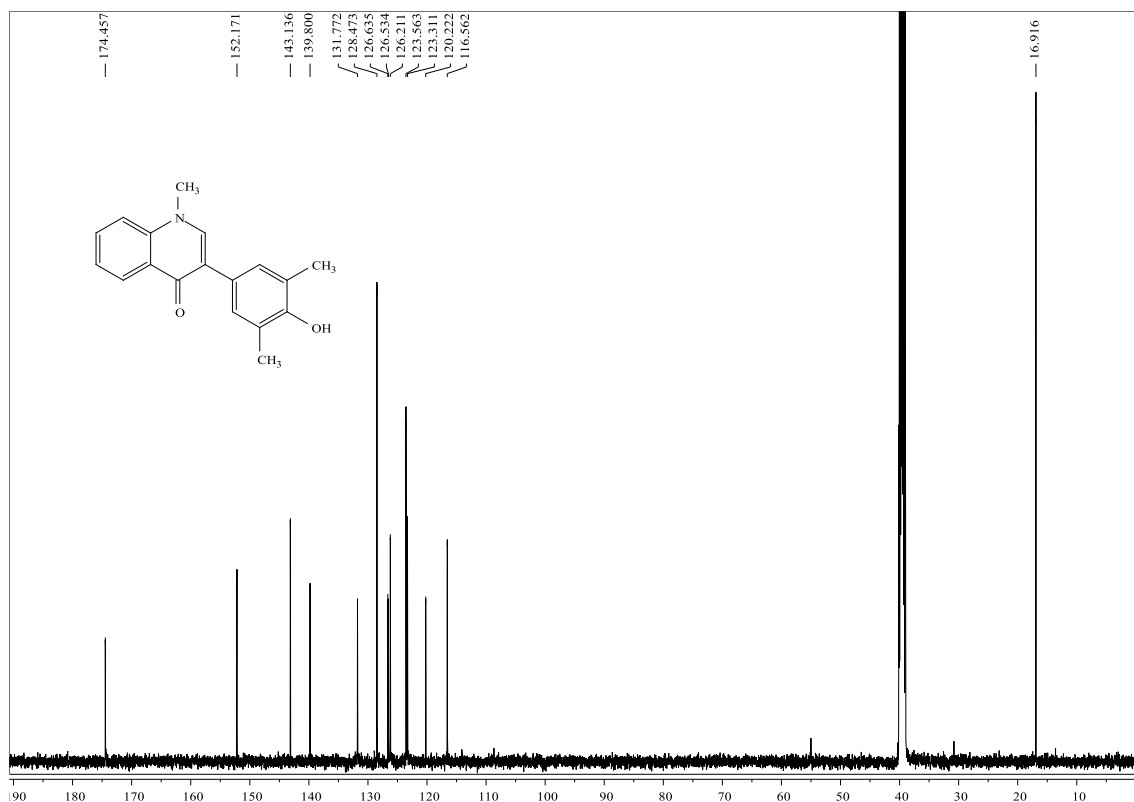


Figura A60. Espetro de RMN de ^{13}C da 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**46k**) (125,77 MHz; DMSO- d_6).

3-Fenil-1-Pentilquinolin-4(1*H*)-ona (**46m**)

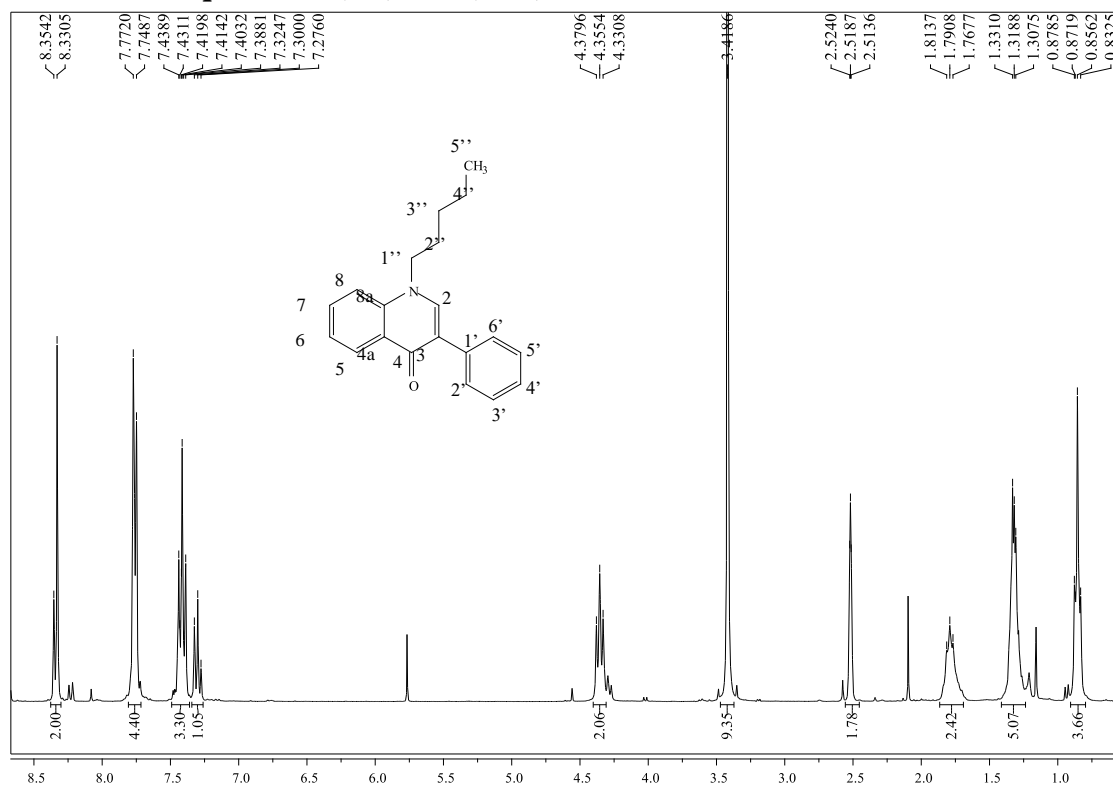


Figura A61. Espetro de RMN de ^1H da 3-fenil-1-pentilquinolin-4(1*H*)-ona (**46m**) (500,13 MHz; DMSO- d_6).

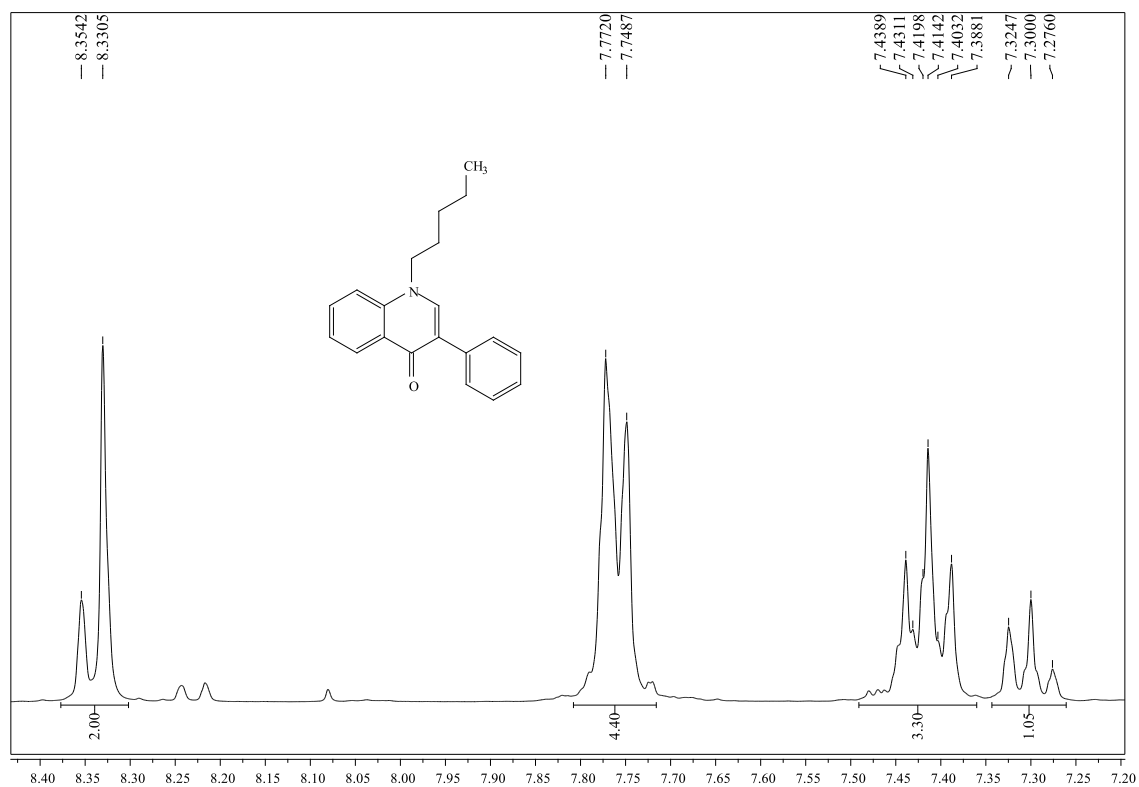


Figura A62. Expansão do espectro de RMN de ¹H da 3-fenil-1-pentilquinolin-4(1H)-ona (**46m**) (500,13 MHz; DMSO-d₆).

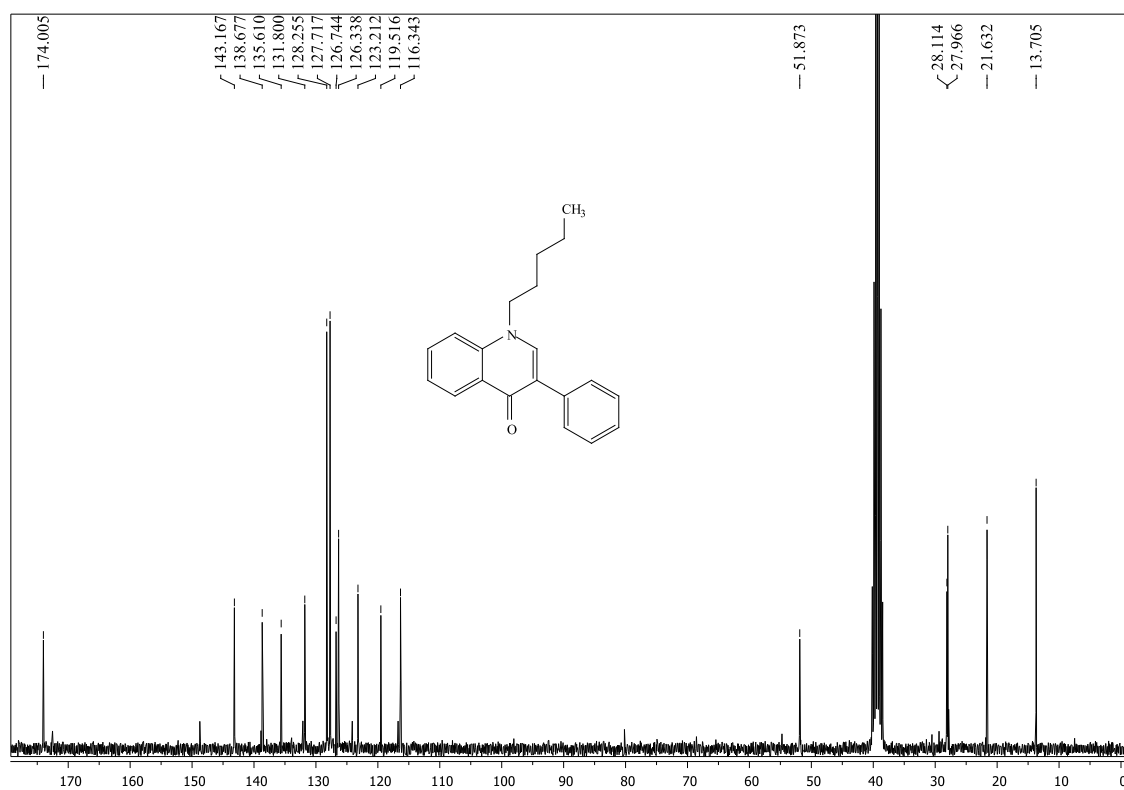


Figura A63. Espectro de RMN de ¹³C da 3-fenil-1-pentilquinolin-4(1H)-ona (**46m**) (125,77 MHz; DMSO-d₆).

**Espetros de RMN das 3-estirilquinolin-4(1H)-onas
(*E*)-3-(2-Fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (53a)**

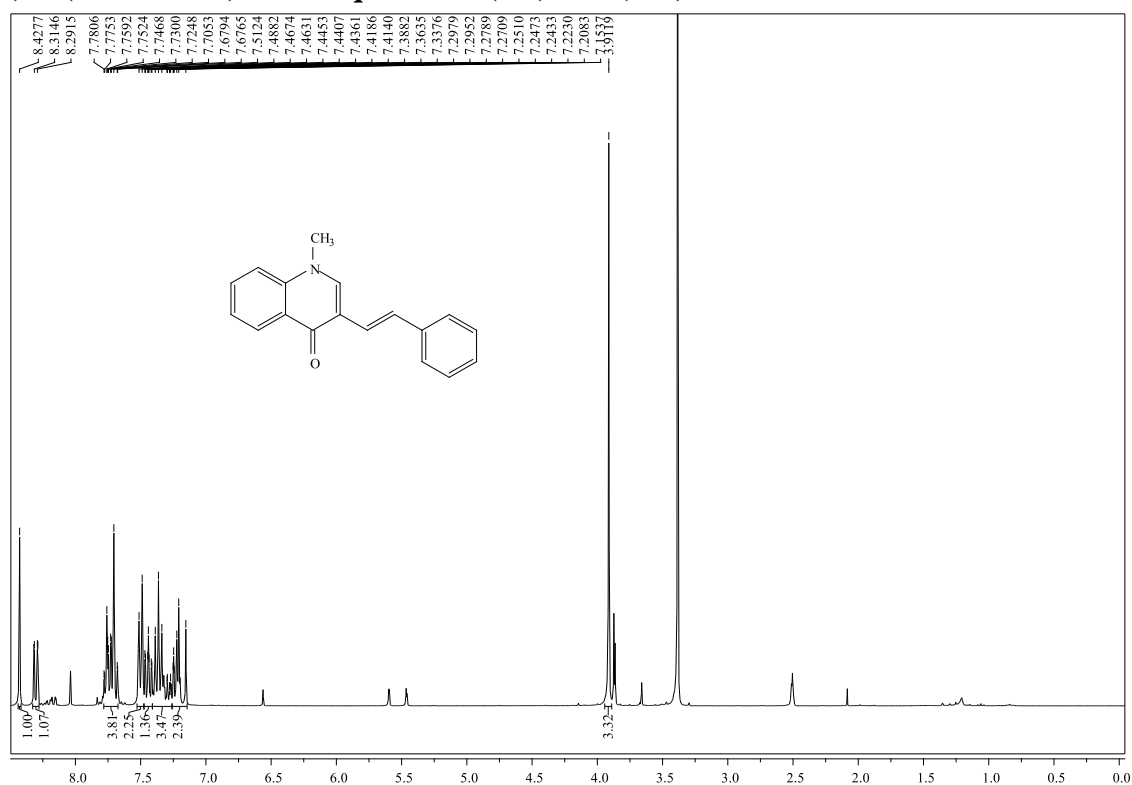


Figura A64. Espetro de RMN de ^1H da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (53a) (300,13 MHz; DMSO- d_6).

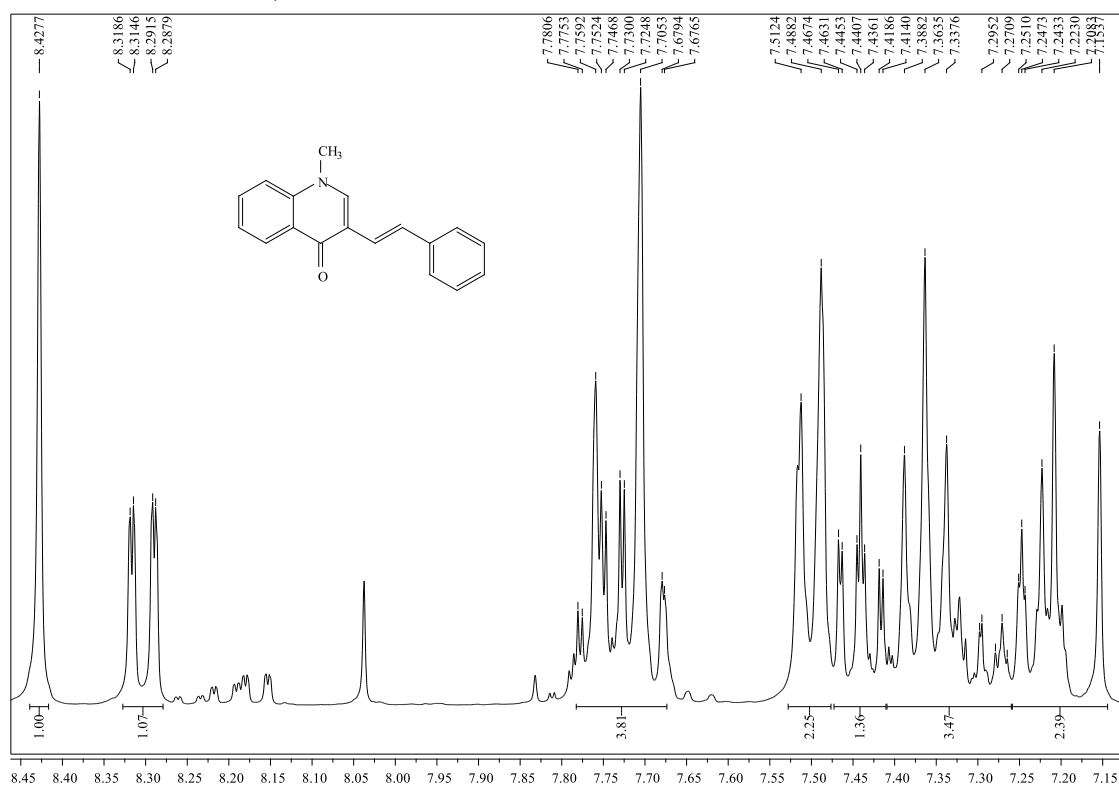


Figura A65. Expansão do espetro de RMN de ^1H da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (53a) (300,13 MHz; DMSO- d_6).

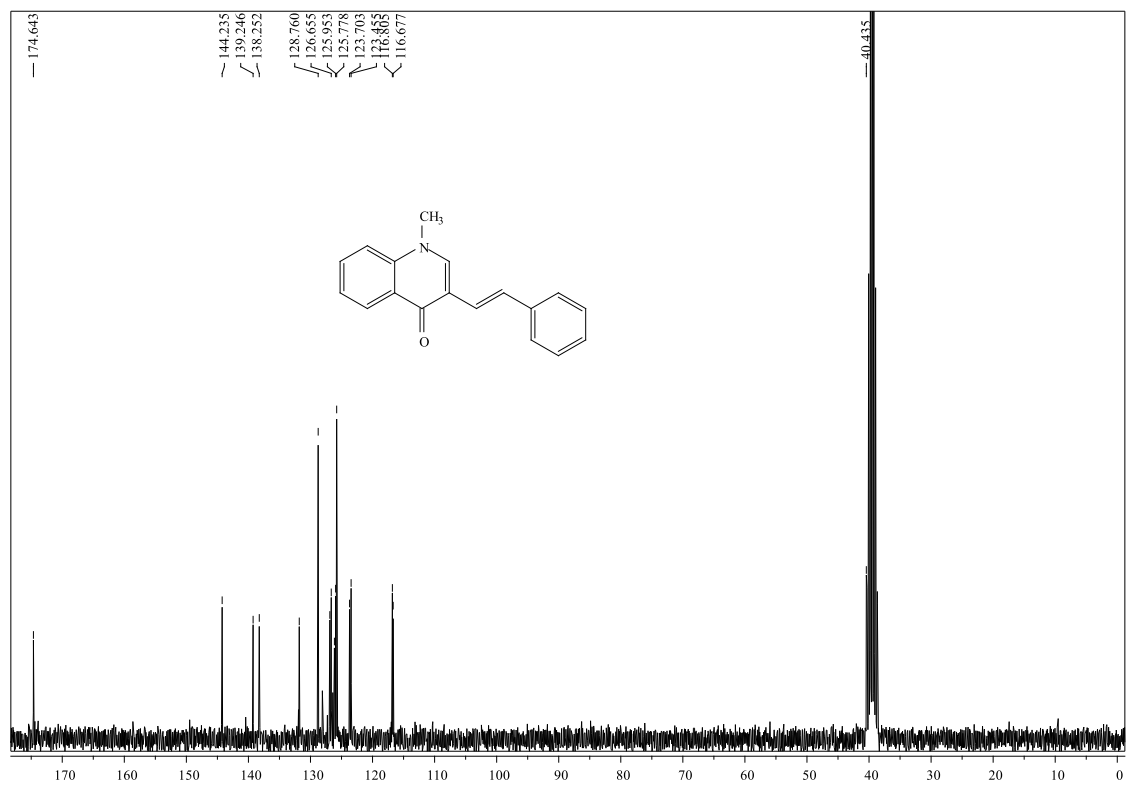


Figura A66. Espetro de RMN de ¹³C da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53a**) (75,47 MHz; DMSO-d₆).

(*E*)-1-metil-3-[2-(4-metoxifenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (53b**)**

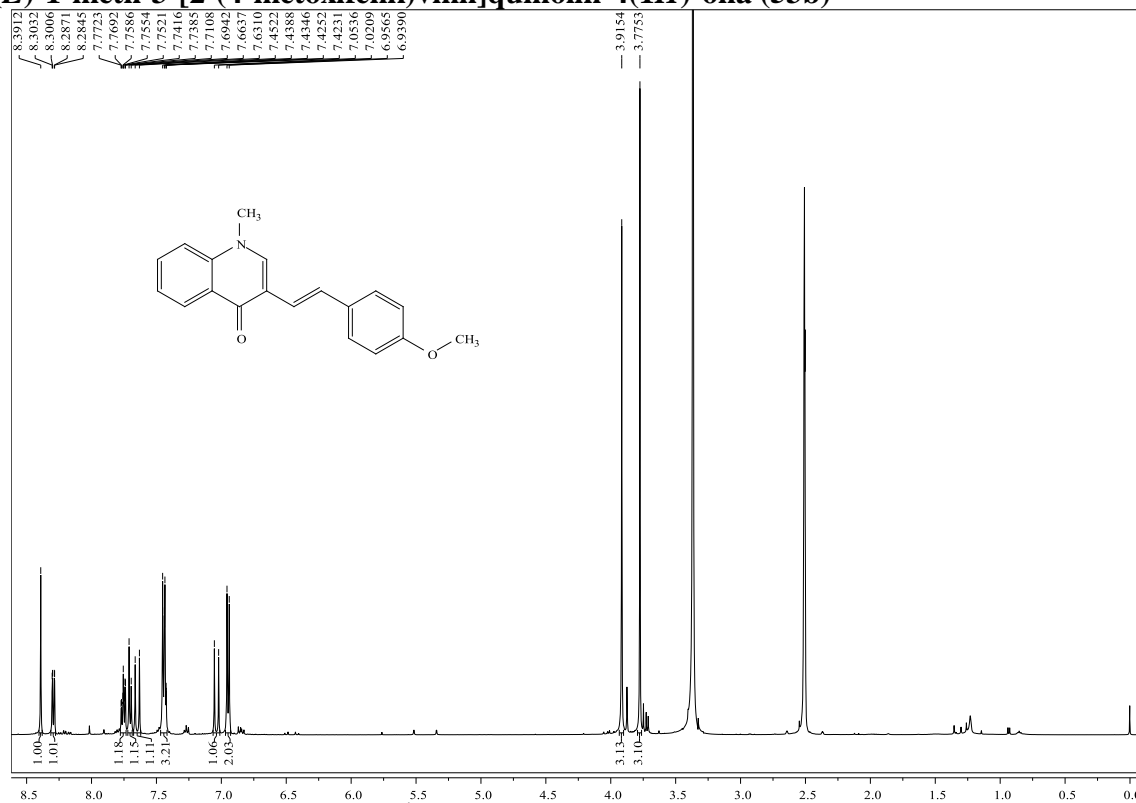


Figura A67. Espetro de RMN de ¹H da (*E*)-1-metil-3-[2-(4-metoxi-fenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**53b**) (500,13 MHz; DMSO-d₆).

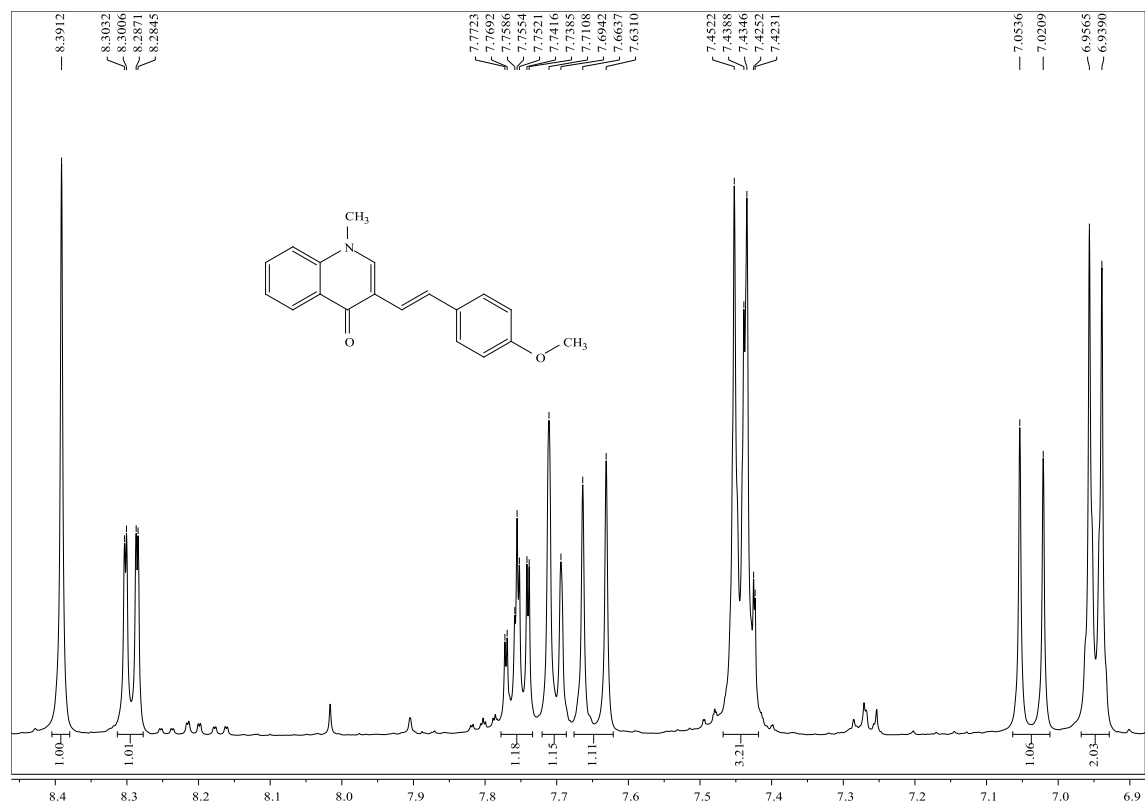


Figura A68. Expansão do espectro de RMN de ¹H da (*E*)-1-metil-3-[2-(4-metoxifenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**53b**) (500,13 MHz; DMSO-d₆).

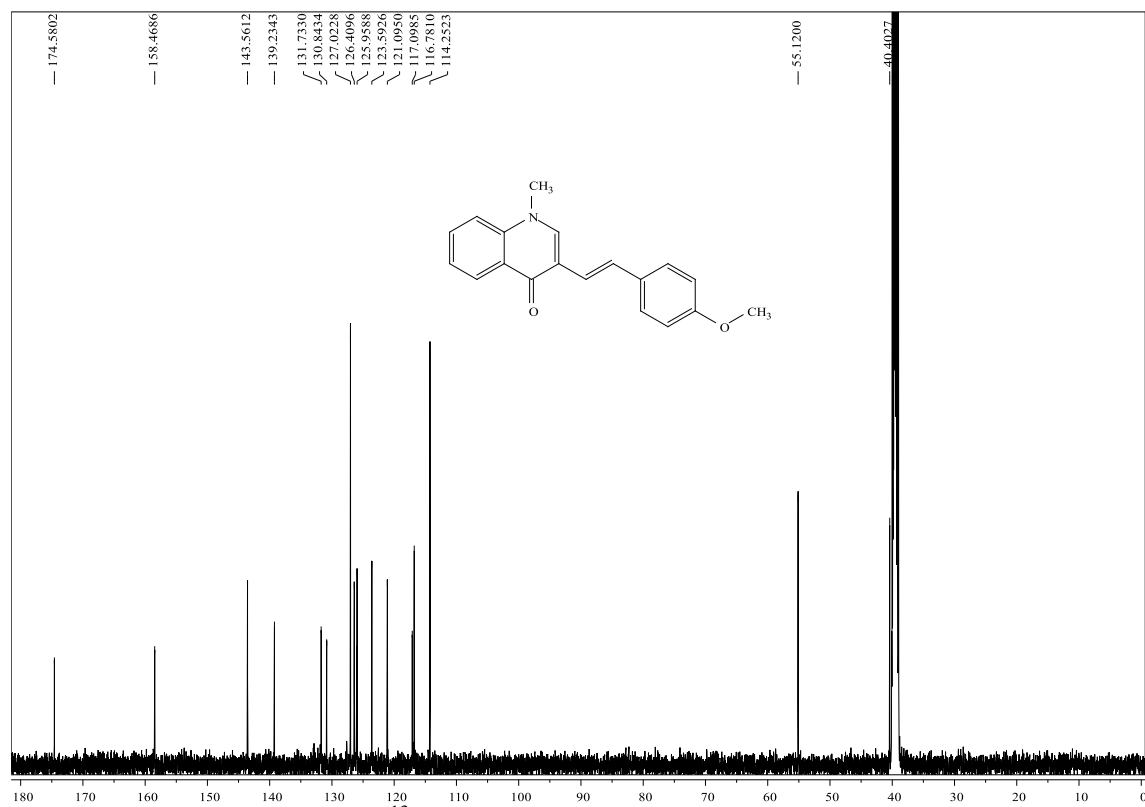


Figura A69. Espectro de RMN de ¹³C da (*E*)-1-metil-3-[2-(4-metoxifenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**53b**) (125,77 MHz; DMSO-d₆).

(E)-3-[2-(4-Clorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (53c)

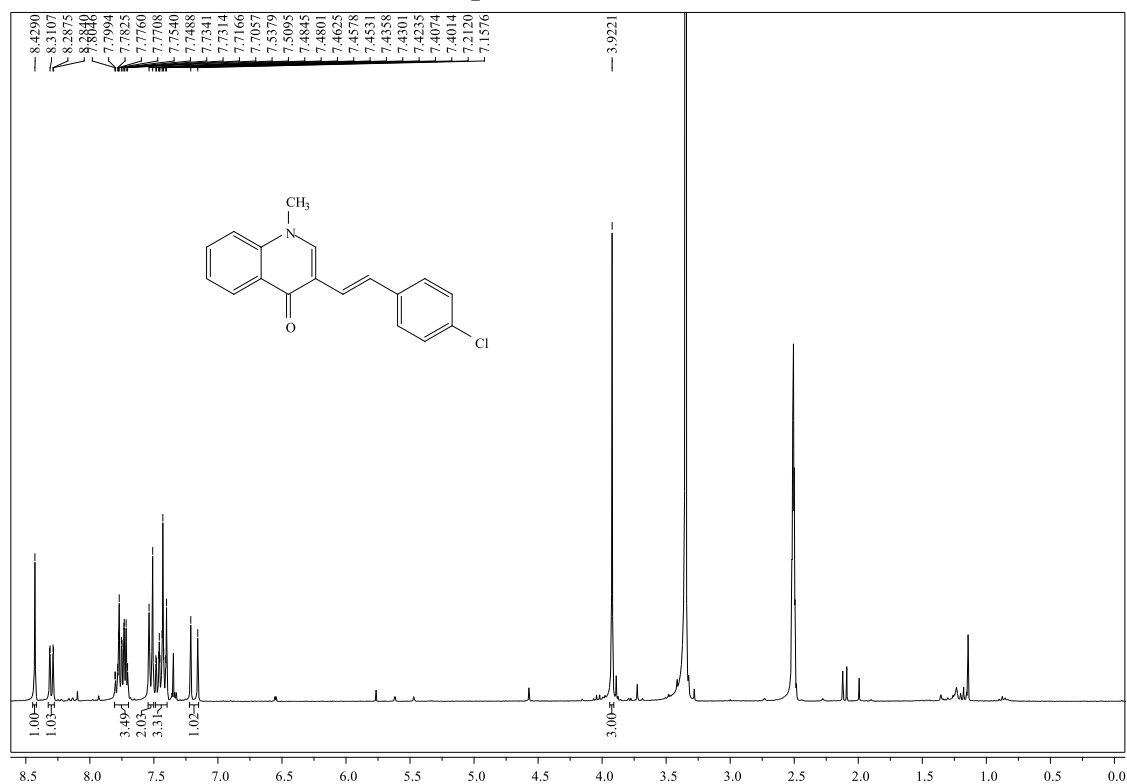


Figura A70. Espectro de RMN de ^1H da (E)-3-[2-(4-clorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (53c) (300,13 MHz; DMSO- d_6).

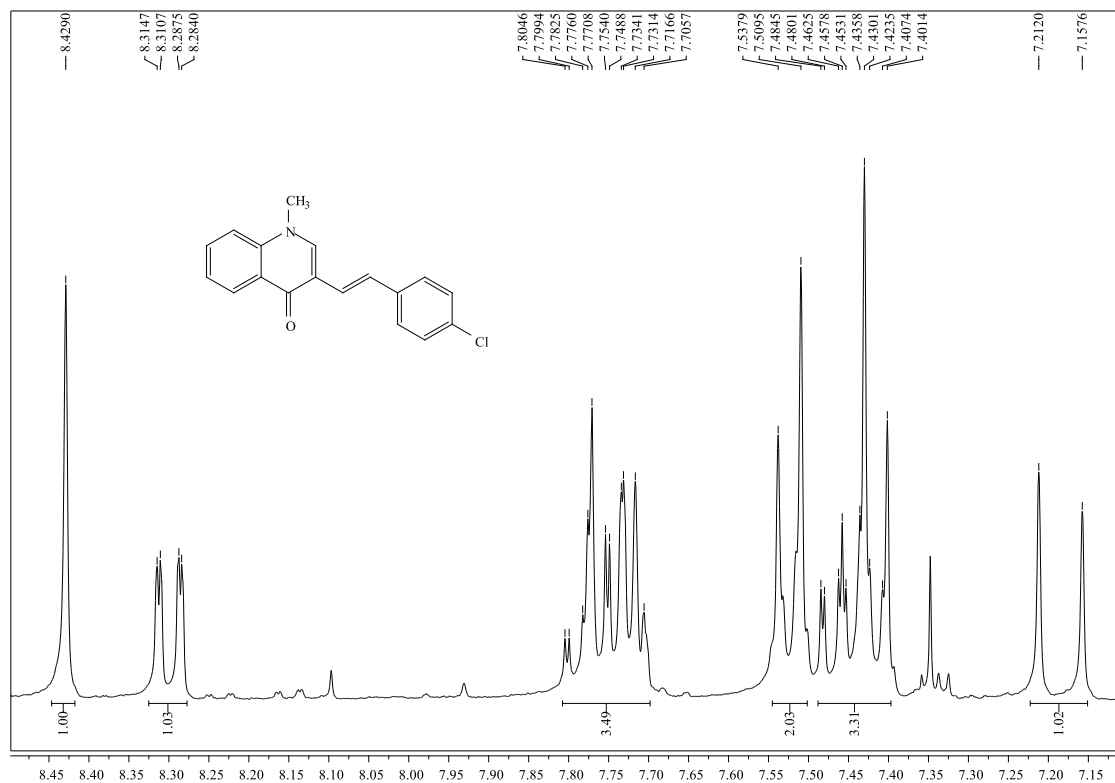


Figura A71. Expansão do espectro de RMN de ^1H da (E)-3-[2-(4-clorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (53c) (300,13 MHz; DMSO- d_6).

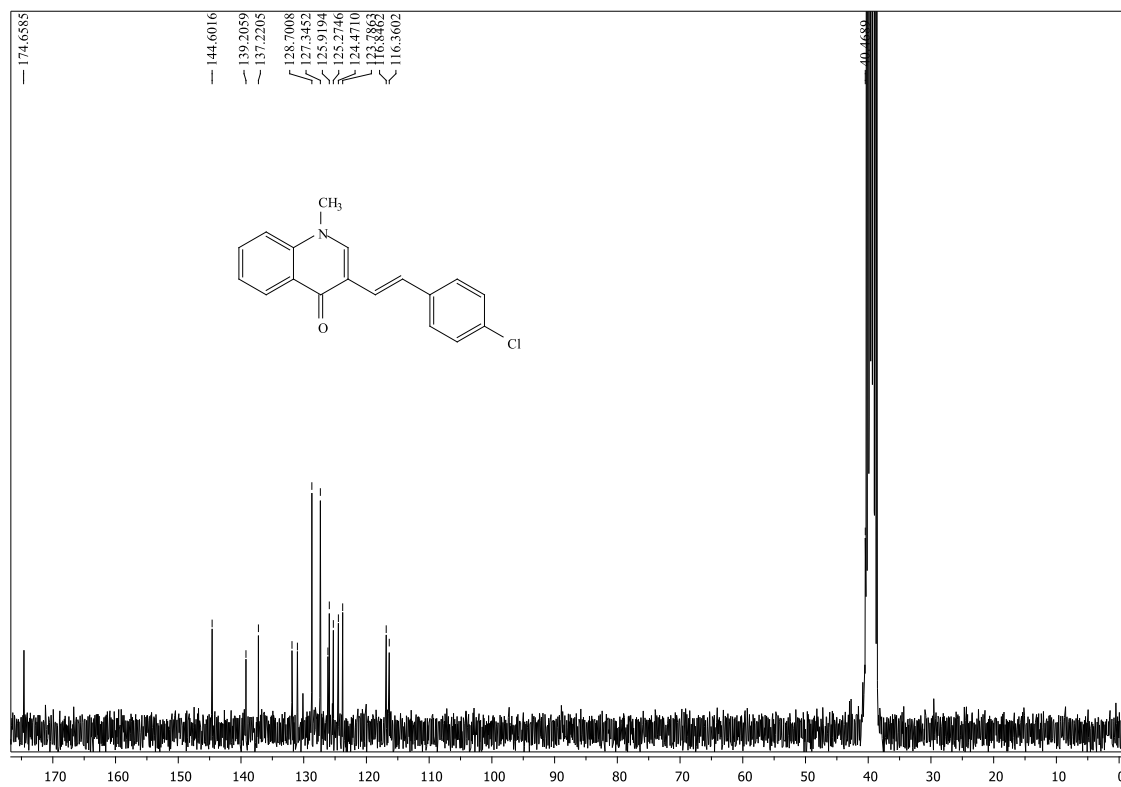


Figura A72. Espetro de RMN de ¹³C (*E*)-3-[2-(4-clorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53c**) (75,47 MHz; DMSO-d₆).

(*E*)-3-[2-(4-Bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (53d**)**

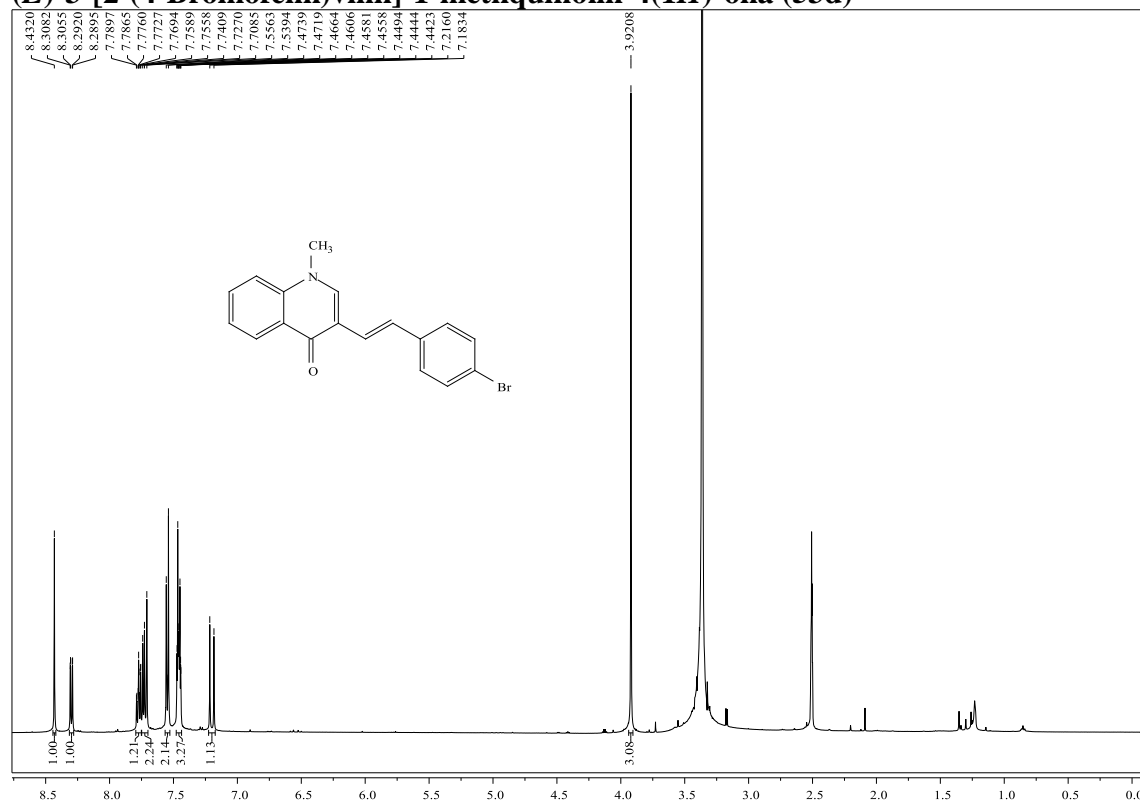


Figura A73. Espetro de RMN de ¹H da (*E*)-3-[2-(4-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53d**) (500,13 MHz; DMSO-d₆).

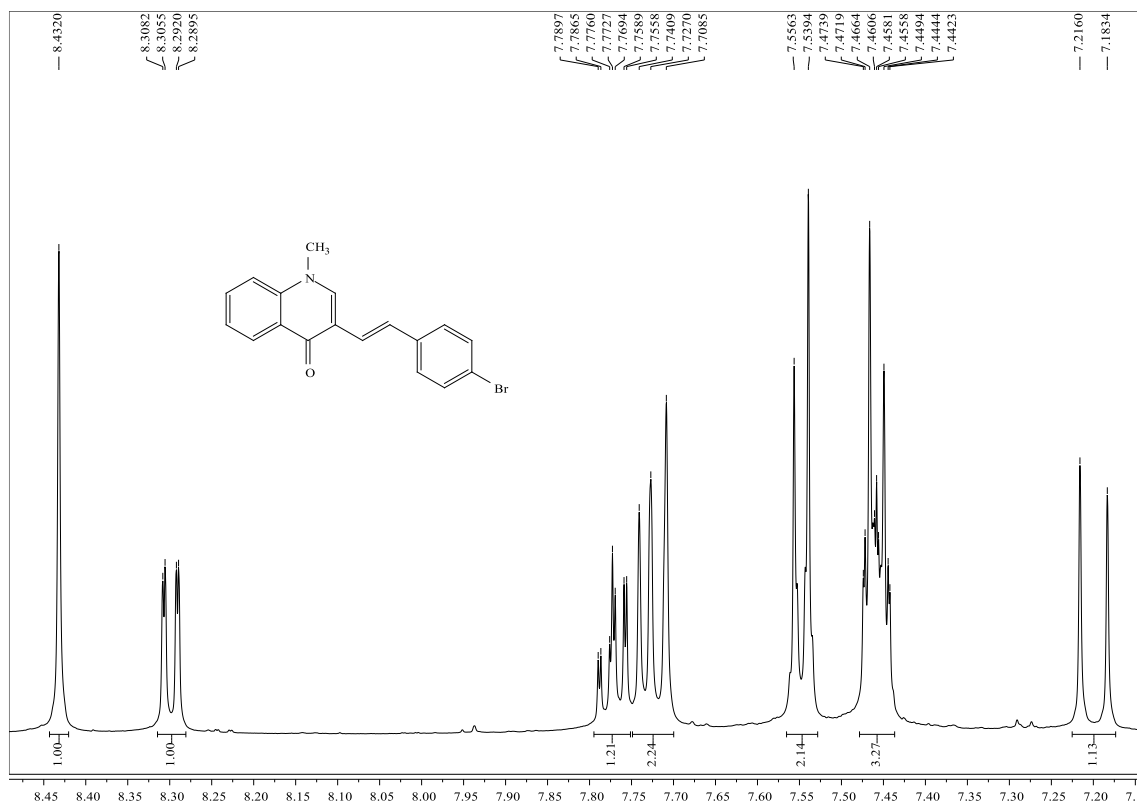


Figura A74. Expansão do espectro de RMN de ¹H (*E*)-3-[2-(4-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53d**) (500,13 MHz; DMSO-d₆).

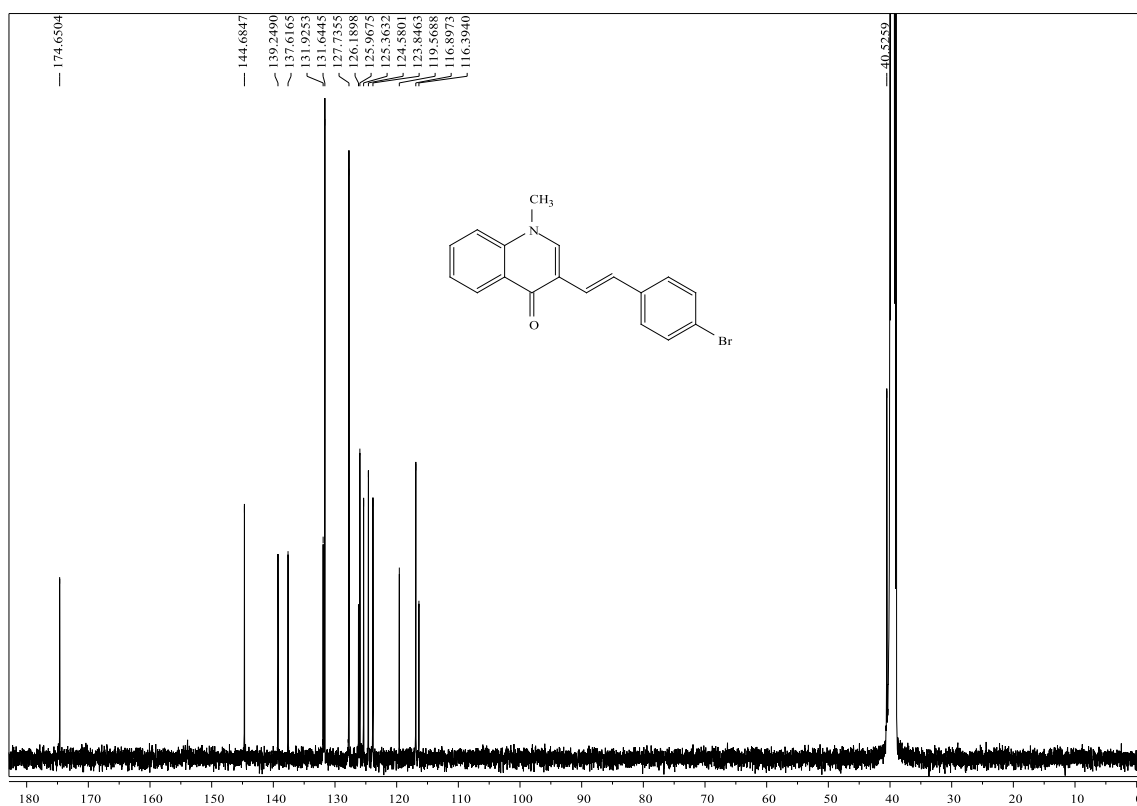


Figura A75. Espectro de RMN de ¹³C (*E*)-3-[2-(4-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53d**) (125,77 MHz; DMSO-d₆).

(E)-3-[2-(4-Fluorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (53e)

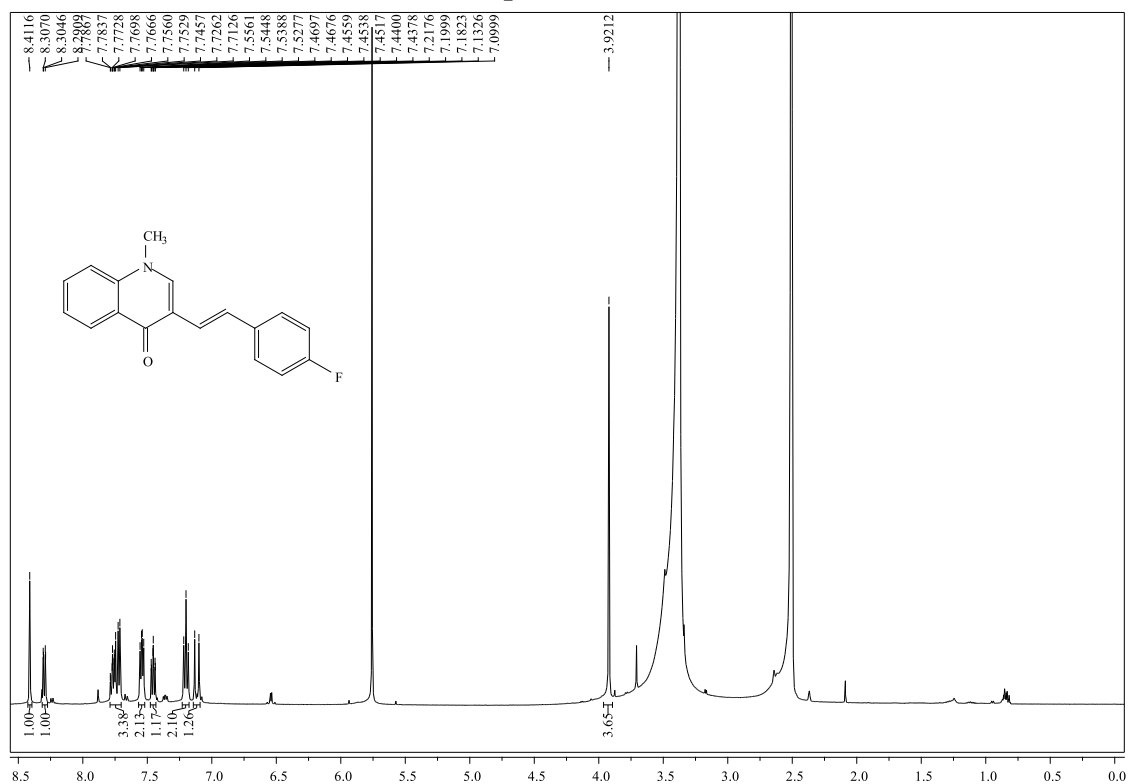


Figura A76. Espetro de RMN de ¹H da (E)-3-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (53e) (500,13 MHz; DMSO-d₆).

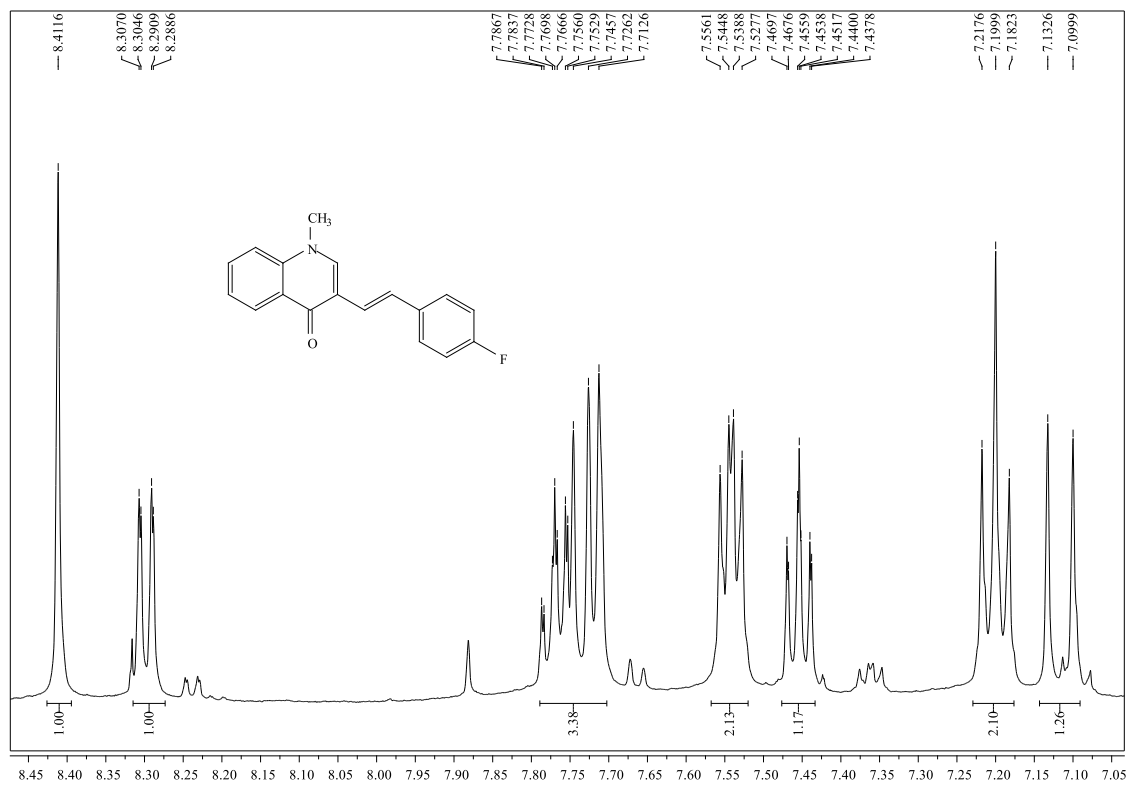


Figura A77. Expansão do espectro de RMN de ¹H da (E)-3-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (53e) (500,13 MHz, DMSO-d₆).

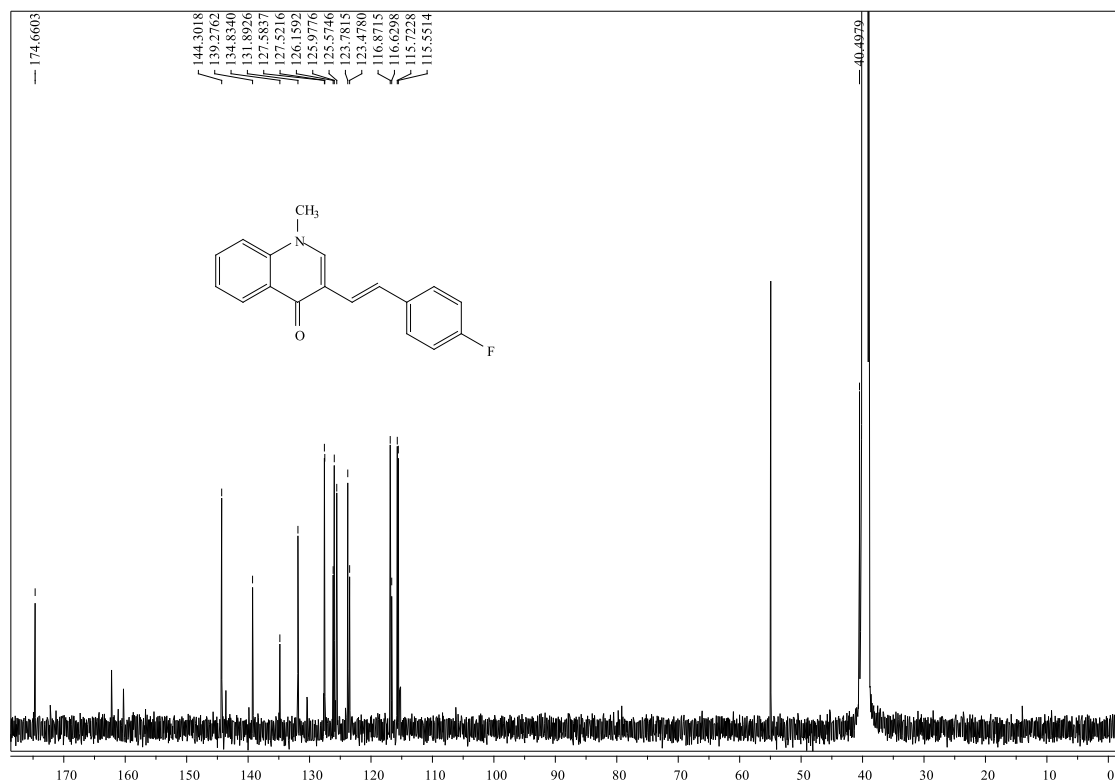


Figura A78. Espetro de RMN de ¹³C da (*E*)-3-[2-(4-fluorofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53e**) (125,77 MHz; DMSO-d₆).

(*E*)-1-Metil-3-[2-(4-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (53f**)**

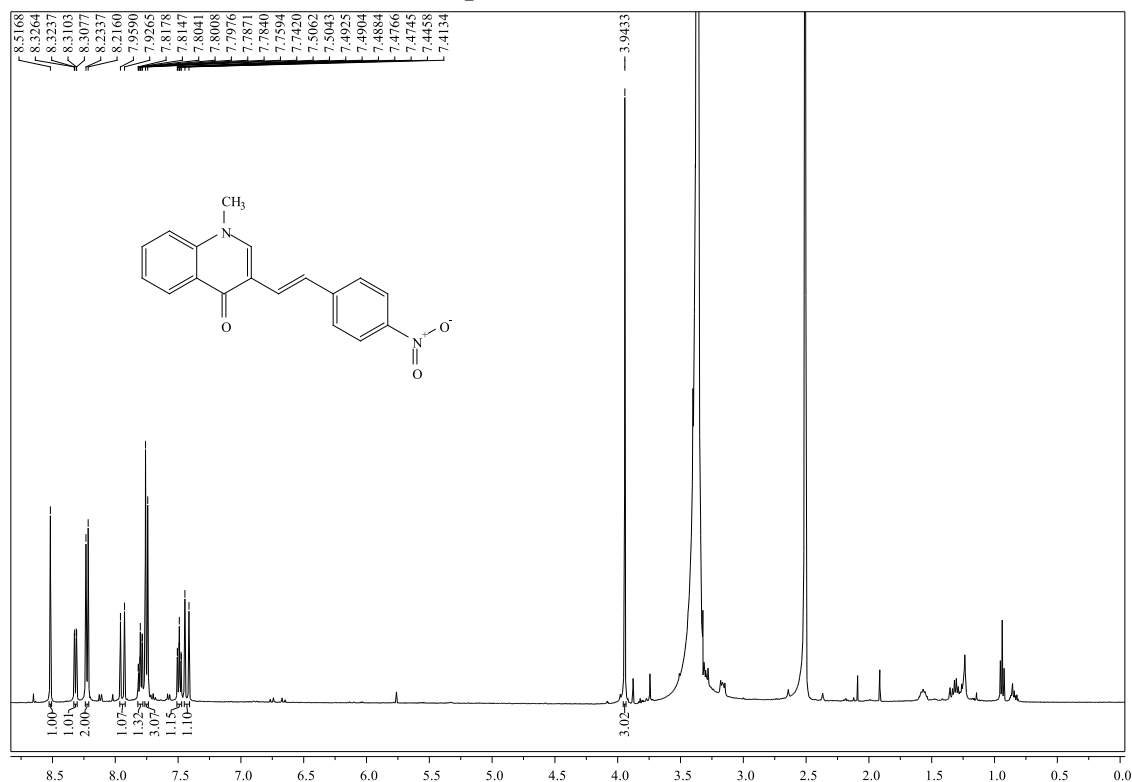


Figura A79. Espetro de RMN de ¹H da (*E*)-1-metil-3-[2-(4-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**53f**) (500,13 MHz; DMSO-d₆).

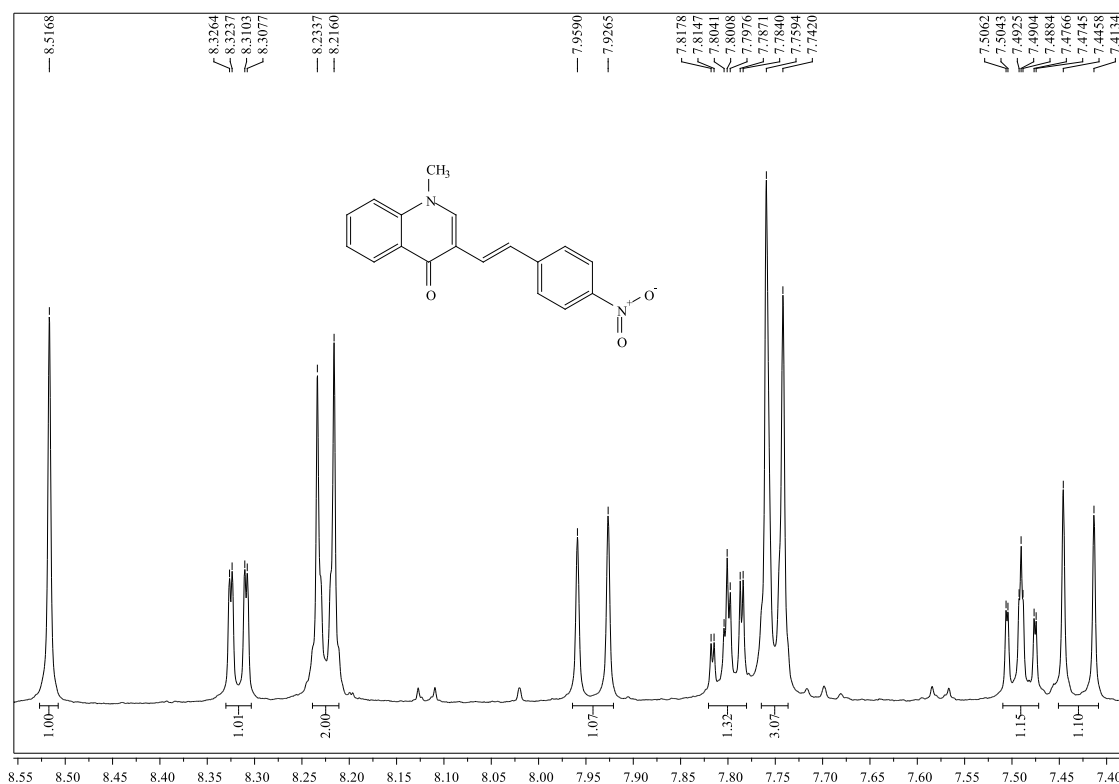


Figura A80. Expansão do espectro de RMN de ¹H da (*E*)-1-metil-3-[2-(4-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**53f**) (500,13 MHz, DMSO-d₆).

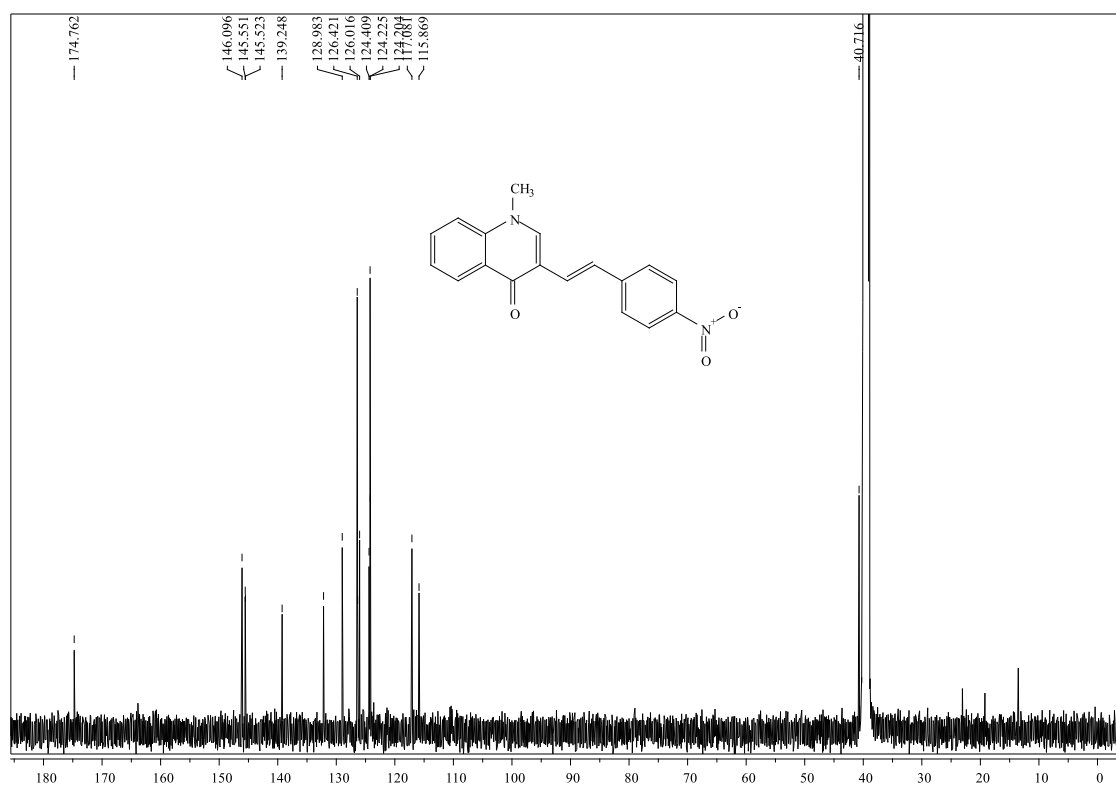


Figura A81. Espectro de RMN de ¹³C da (*E*)-1-metil-3-[2-(4-nitrofenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**53f**) (125,77 MHz; DMSO-d₆).

Acetato de (*E*)-4-[2-(1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)vinil] fenilo (53g)

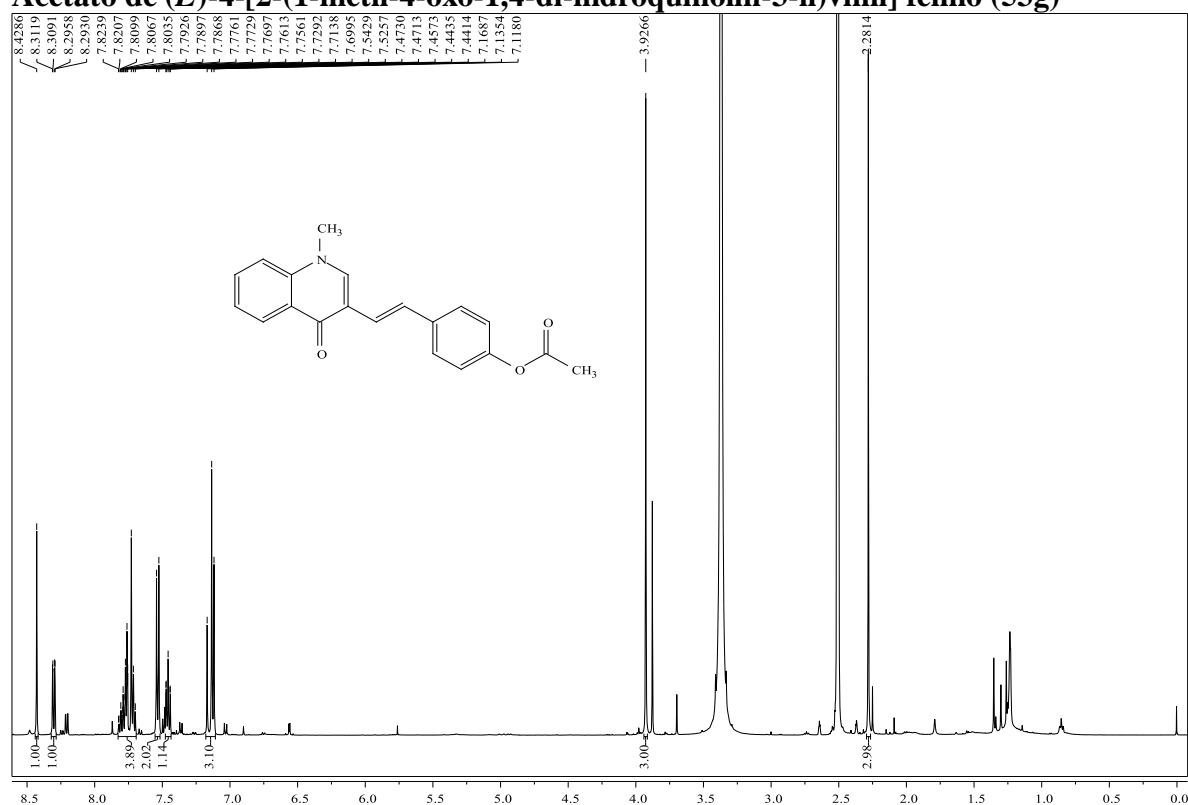


Figura A82. Espectro de RMN de ^1H do acetato de (*E*)-4-[2-(1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)vinil] fenilo (**53g**) (500,13 MHz; DMSO- d_6).

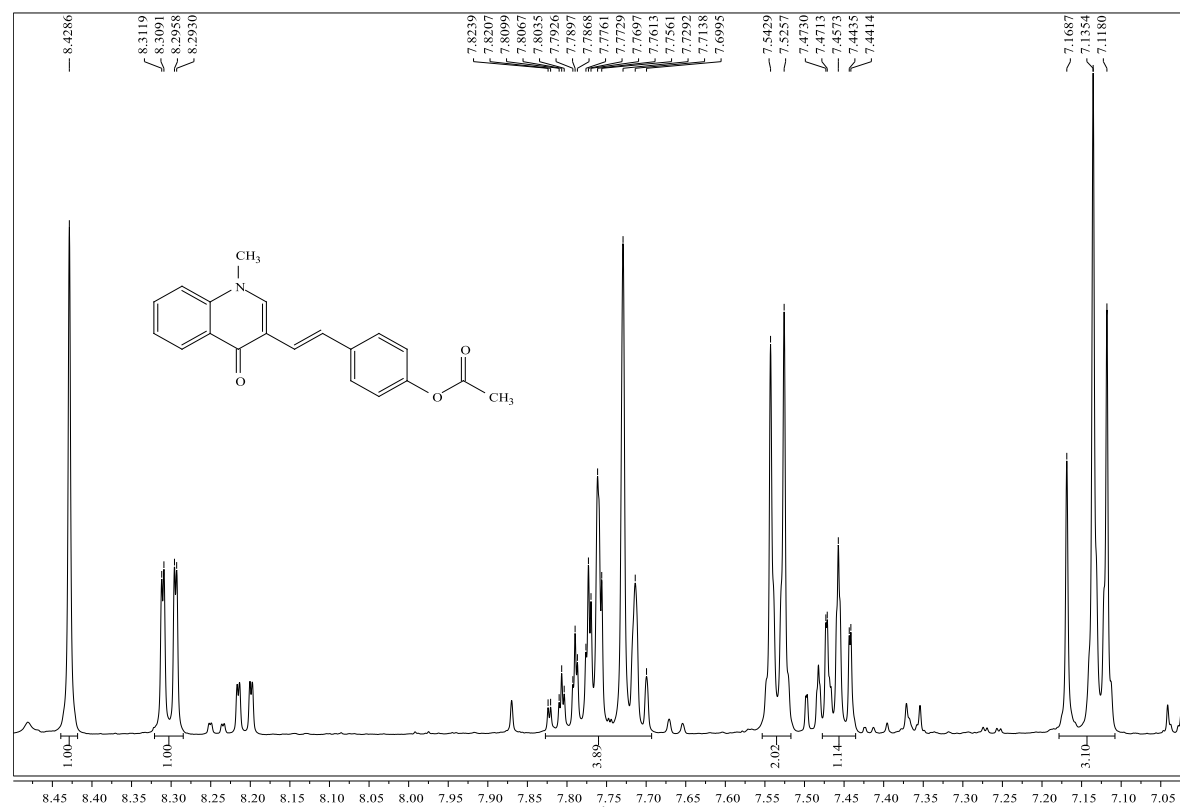


Figura A83. Expansão do espectro de RMN de ^1H do acetato de (*E*)-4-[2-(1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)vinil] fenilo (**53g**) (500,13 MHz, DMSO- d_6).

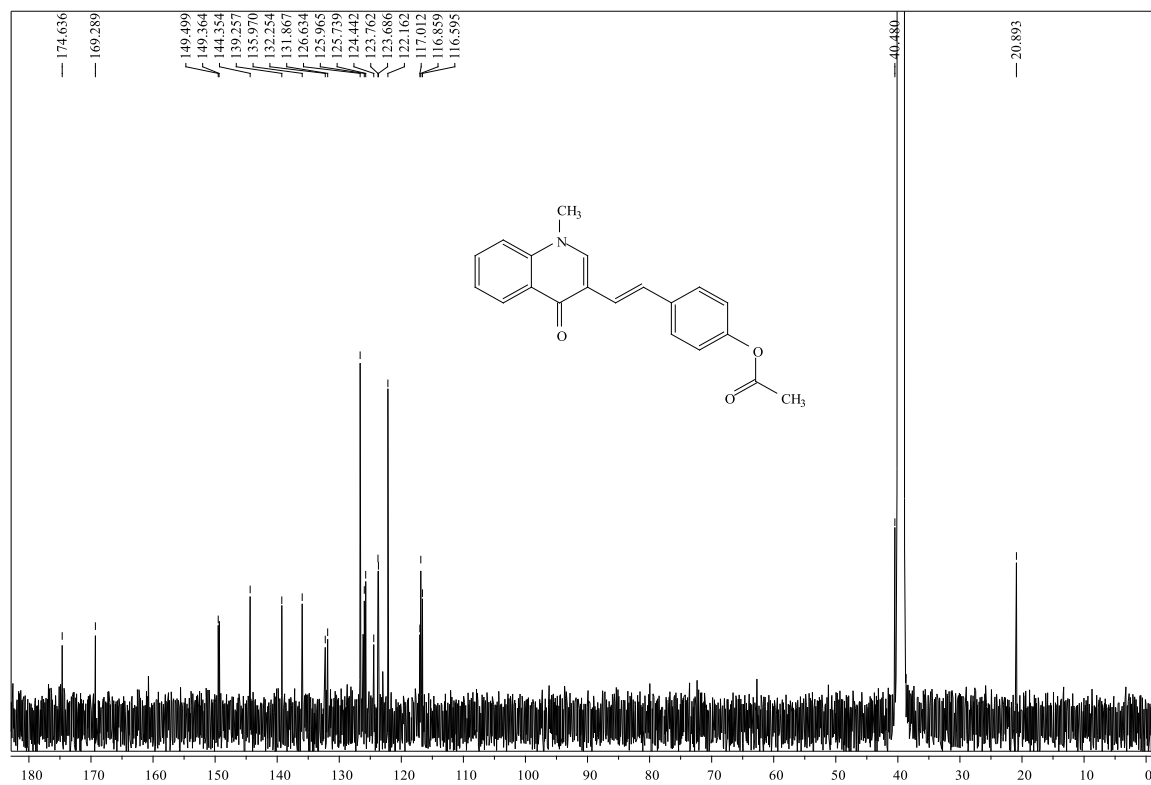


Figura A84. Espetro de RMN de ¹³C do acetato de (*E*)-4-[2-(1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)vinil] fenilo (**53g**) (125,77 MHz; DMSO-d₆).

(*E*)-1-Metil-3-[2-(3-nitro-fenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (53h)

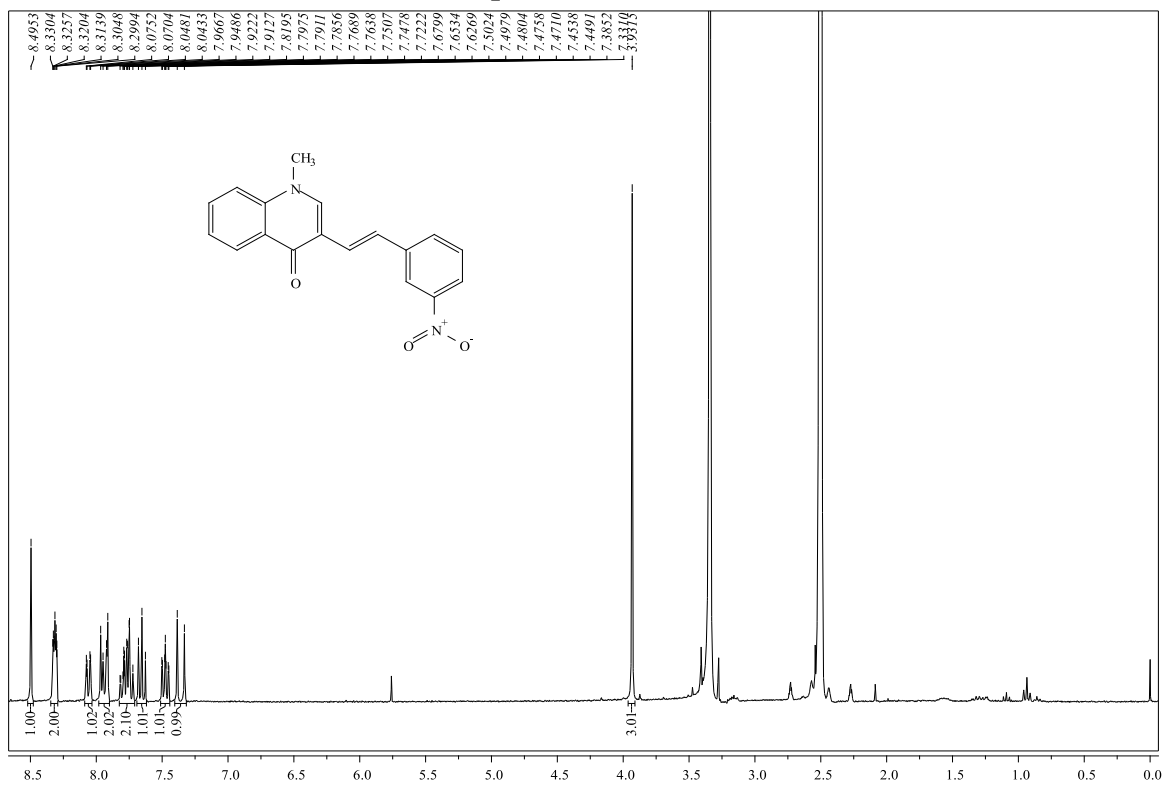


Figura A85. Espetro de RMN de ¹H da (*E*)-1-metil-3-[2-(3-nitro-fenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**53h**) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

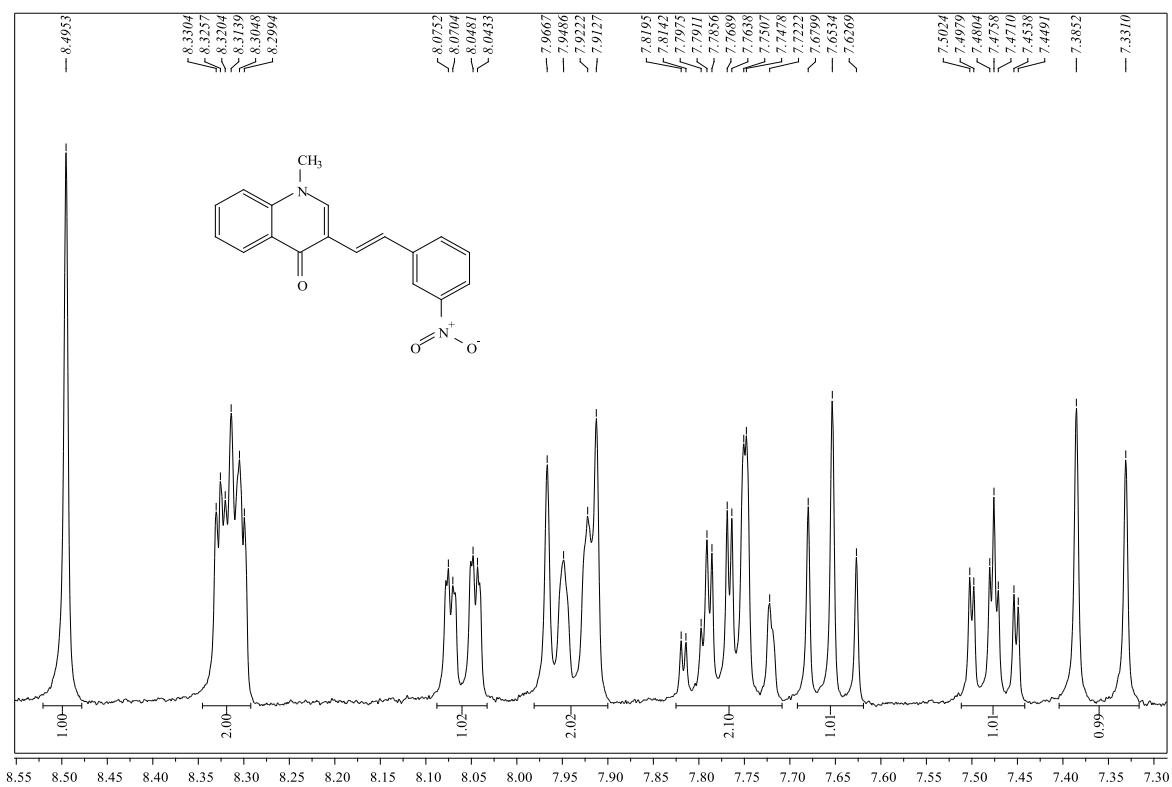


Figura A86. Expansão do espectro de RMN de ¹H da (*E*)-1-metil-3-[2-(3-nitro-fenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**53h**) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

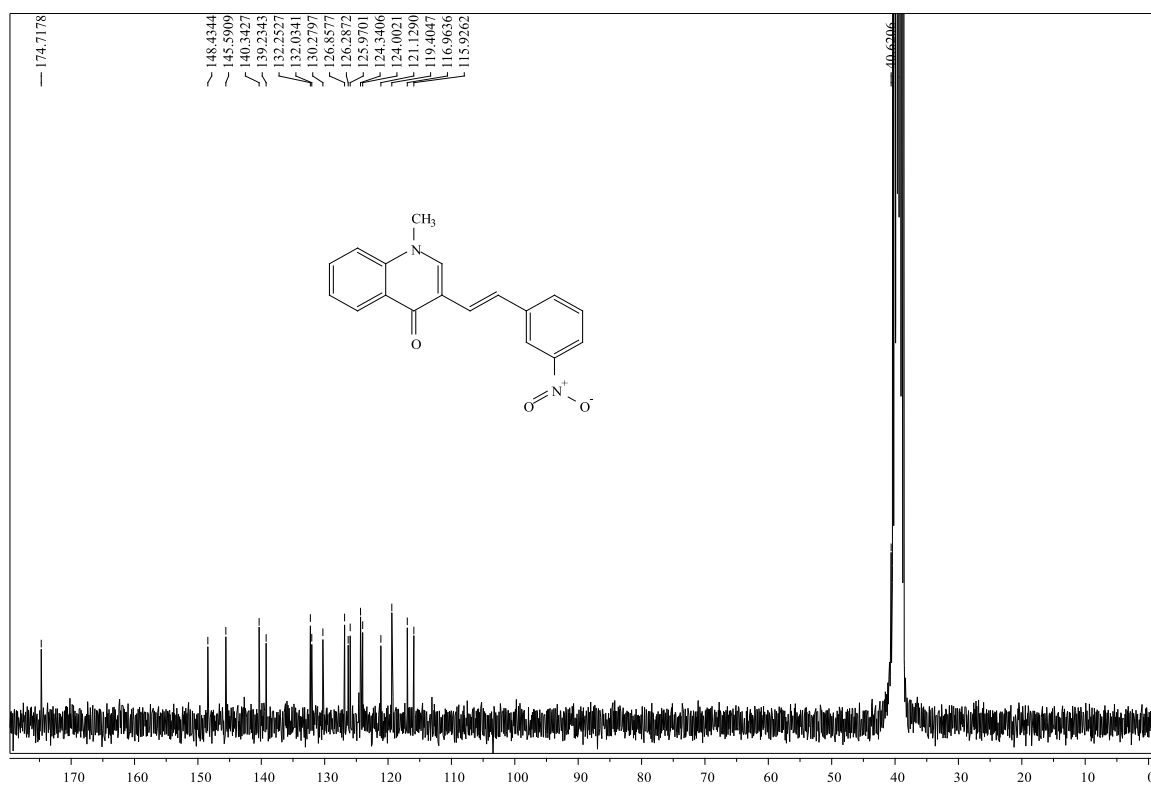


Figura A87. Espectro de RMN de ¹³C da (*E*)-1-metil-3-[2-(3-nitro-fenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**53h**) (75,47 MHz; DMSO-d₆).

(E)-1-Metil-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (53i)

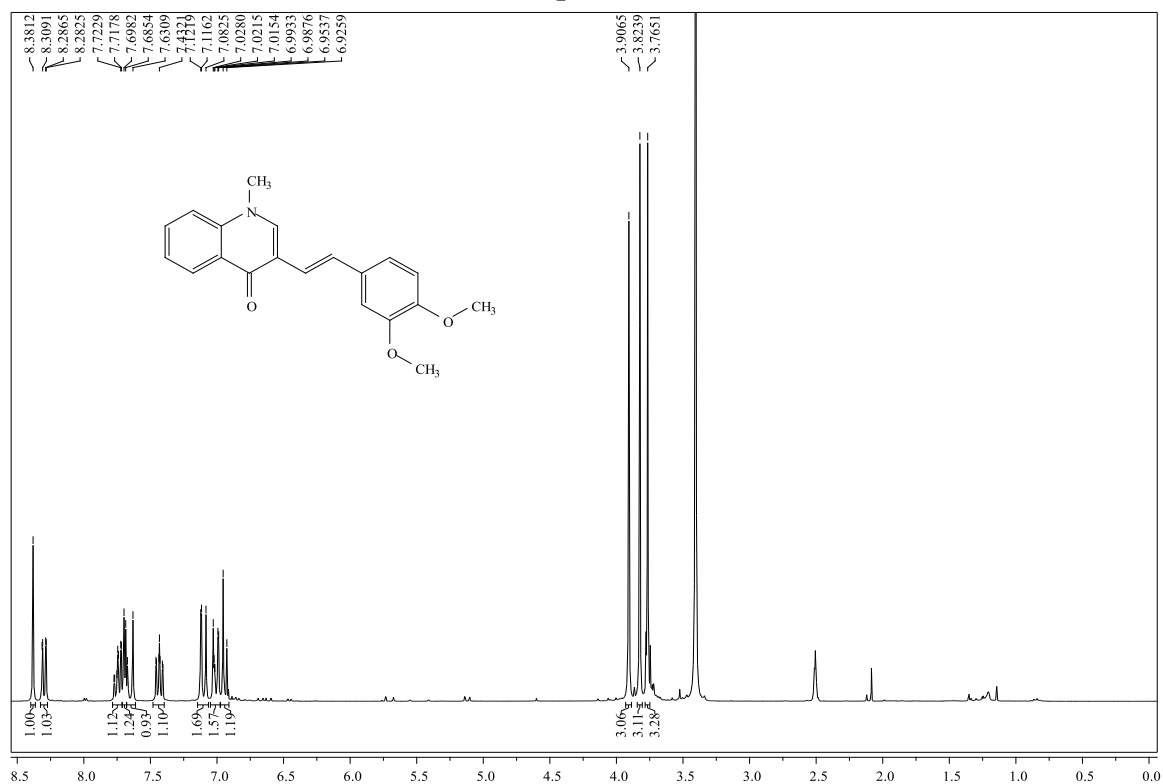


Figura A88. Espectro de RMN de ¹H da (E)-1-metil-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (53i) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

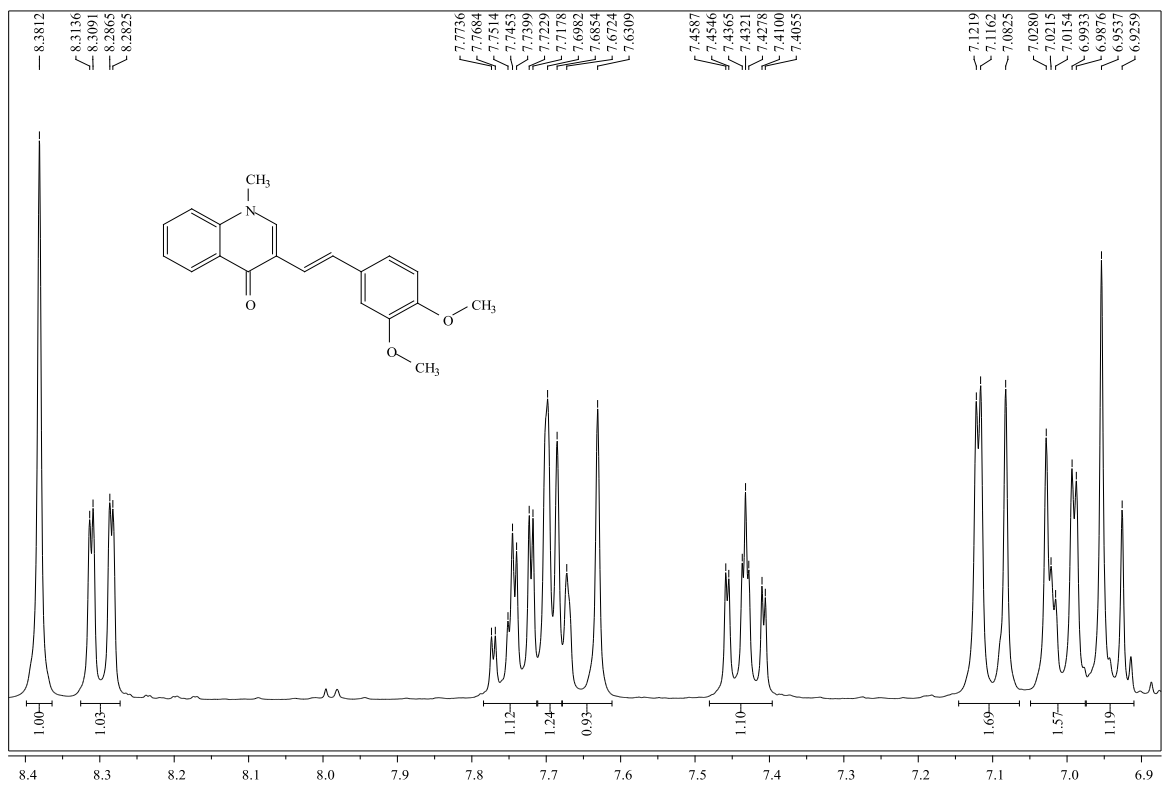


Figura A89. Expansão do espectro de RMN de ¹H da (E)-1-metil-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (53i) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

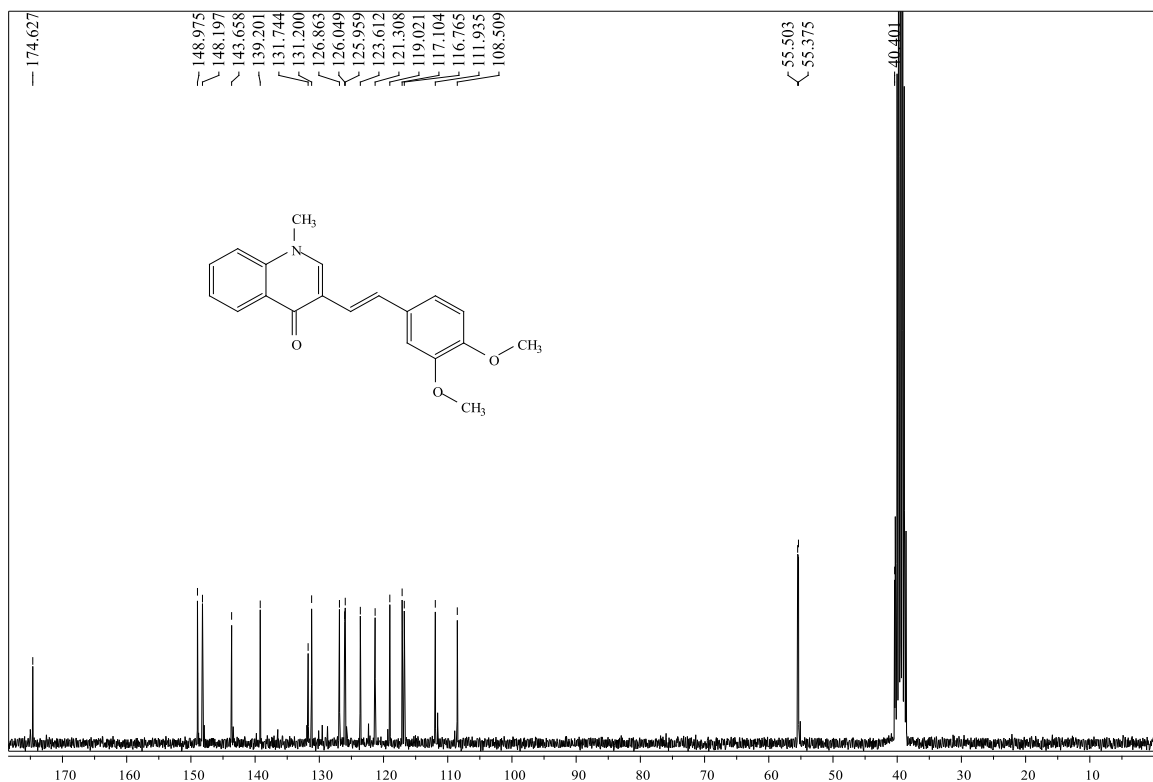


Figura A 90. Espetro de RMN de ¹³C da *(E)*-1-metil-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**53i**) (75,47 MHz; DMSO-d₆).

(E)-1-Metil-3-[1-(3,4-dimetoxifenil)vinil]quinolin-4(1H)-ona (55i).

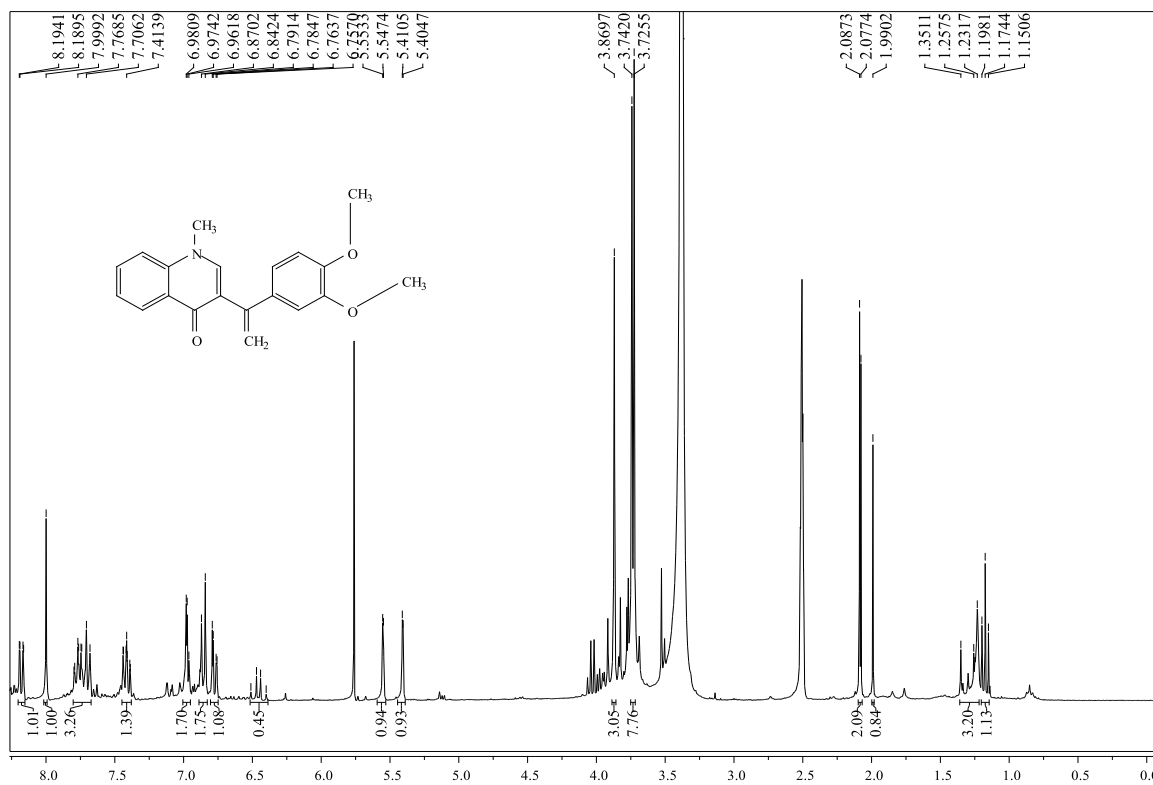


Figura A91. Espetro de RMN de ¹H da *(E)*-1-metil-3-[1-(3,4-dimetoxifenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**55i**) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

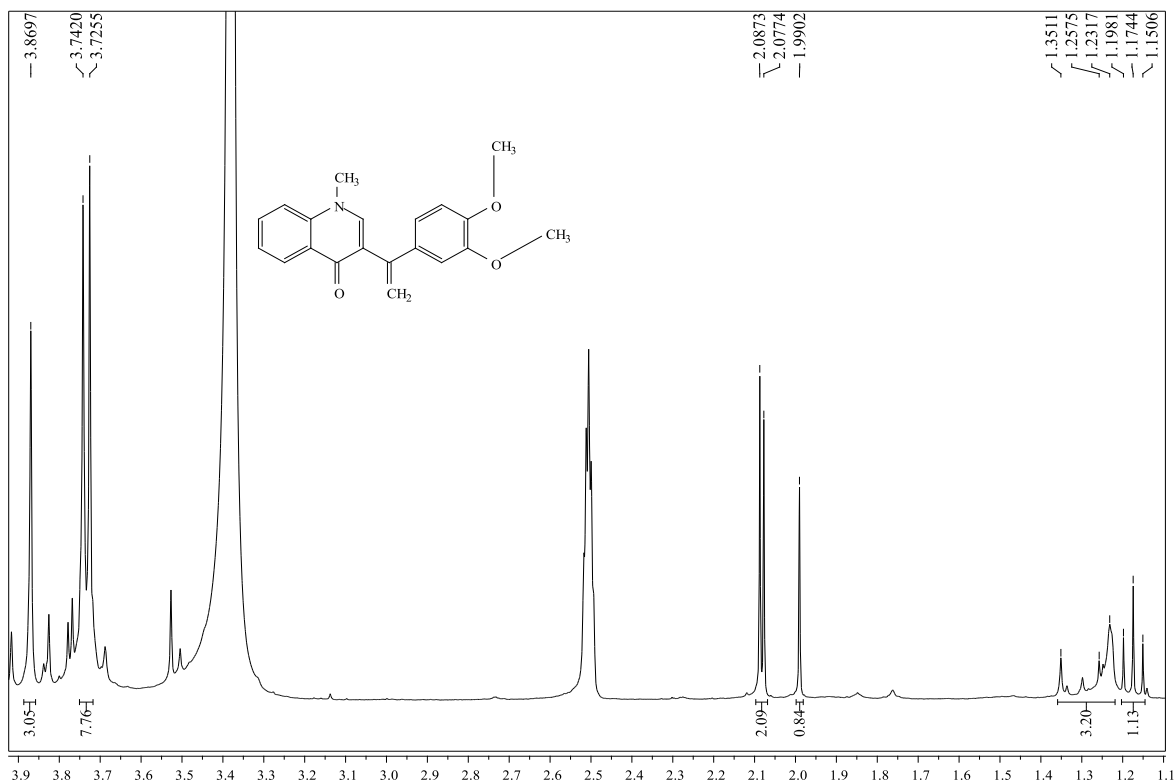


Figura A92. Expansão do espectro de RMN de ¹H da (*E*)-1-metil-3-[1-(3,4-dimetoxifenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**55i**) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

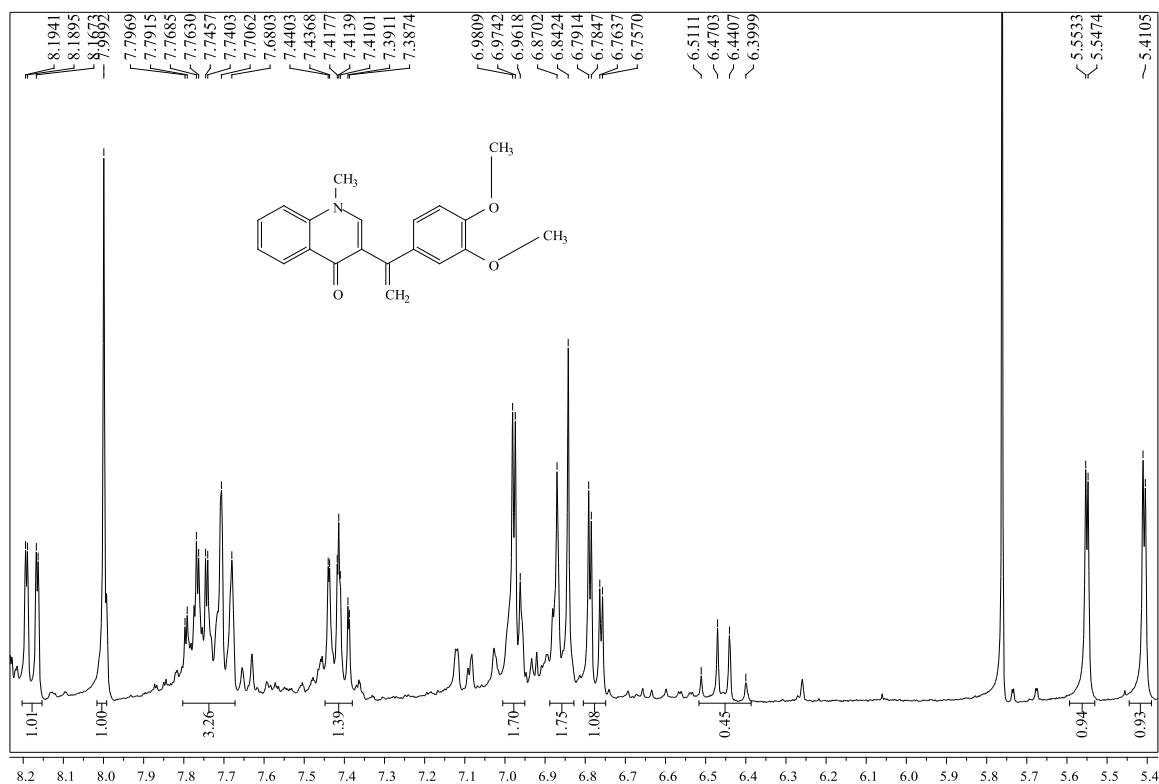


Figura A93. Expansão do espectro de RMN de ¹H da (*E*)-1-metil-3-[1-(3,4-dimetoxifenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**55i**) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

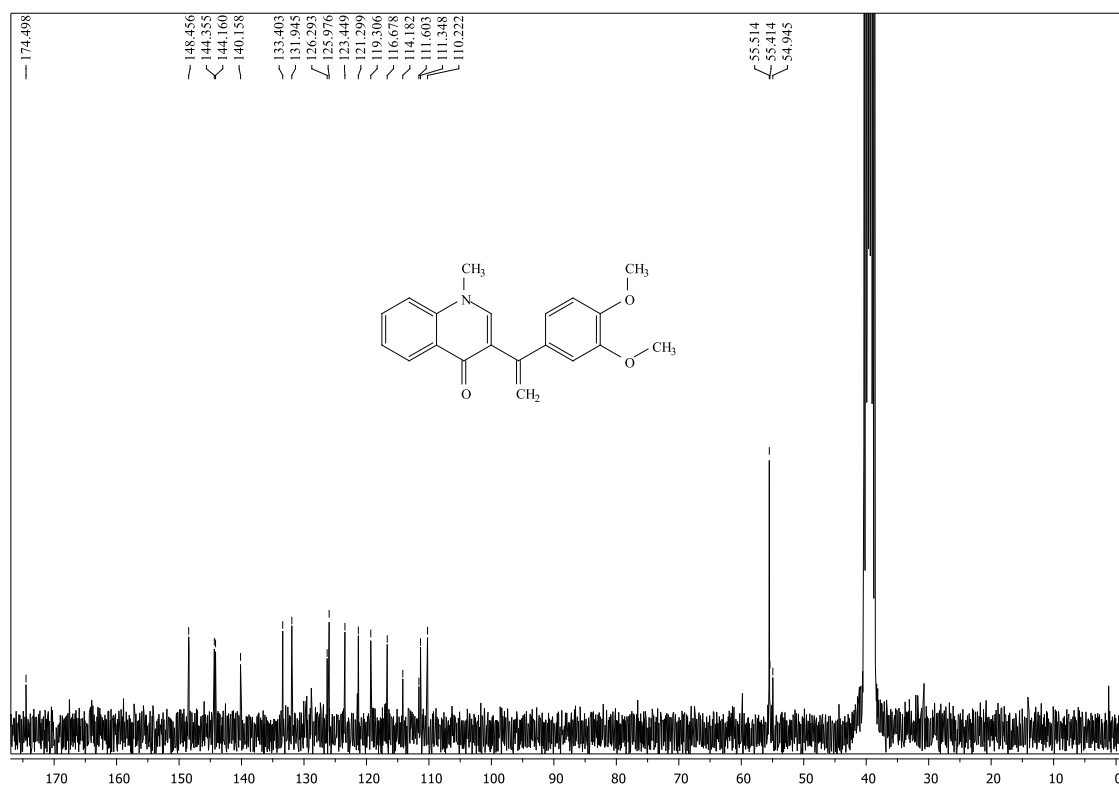


Figura A94. Espetro de RMN de ¹³C da *(E)*-1-metil-3-[1-(3,4-dimetoxifenil)vinil]quinolin-4(1*H*)-ona (**55i**) (75,47 MHz; DMSO-d₆).

***(E)*-3-(2-Fenil-2-metilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53j**)**

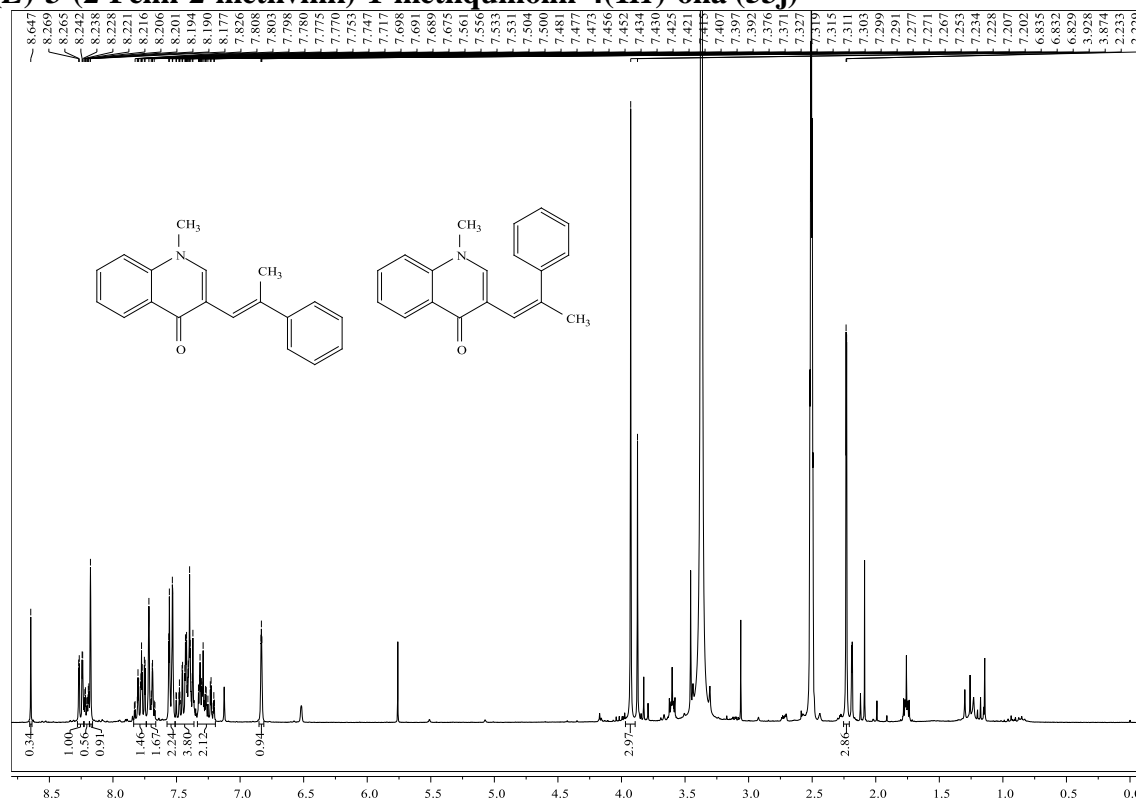


Figura A95. Espetro de RMN de ¹H da da mistura de *(E)*- e *(Z)*-3-(2-fenil-2-metilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53j**) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

(E)-3-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)acrilato de butilo (57)

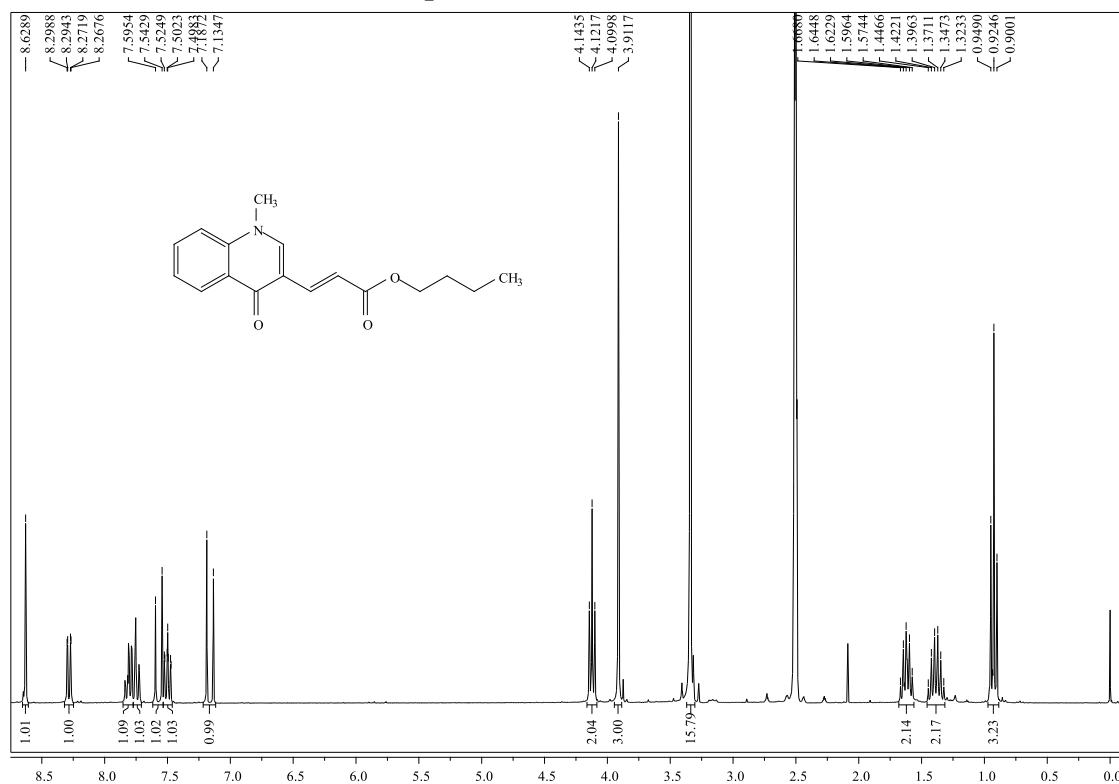


Figura A98. Espectro de RMN de ¹H do (E)-3-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)acrilato de butilo (57) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

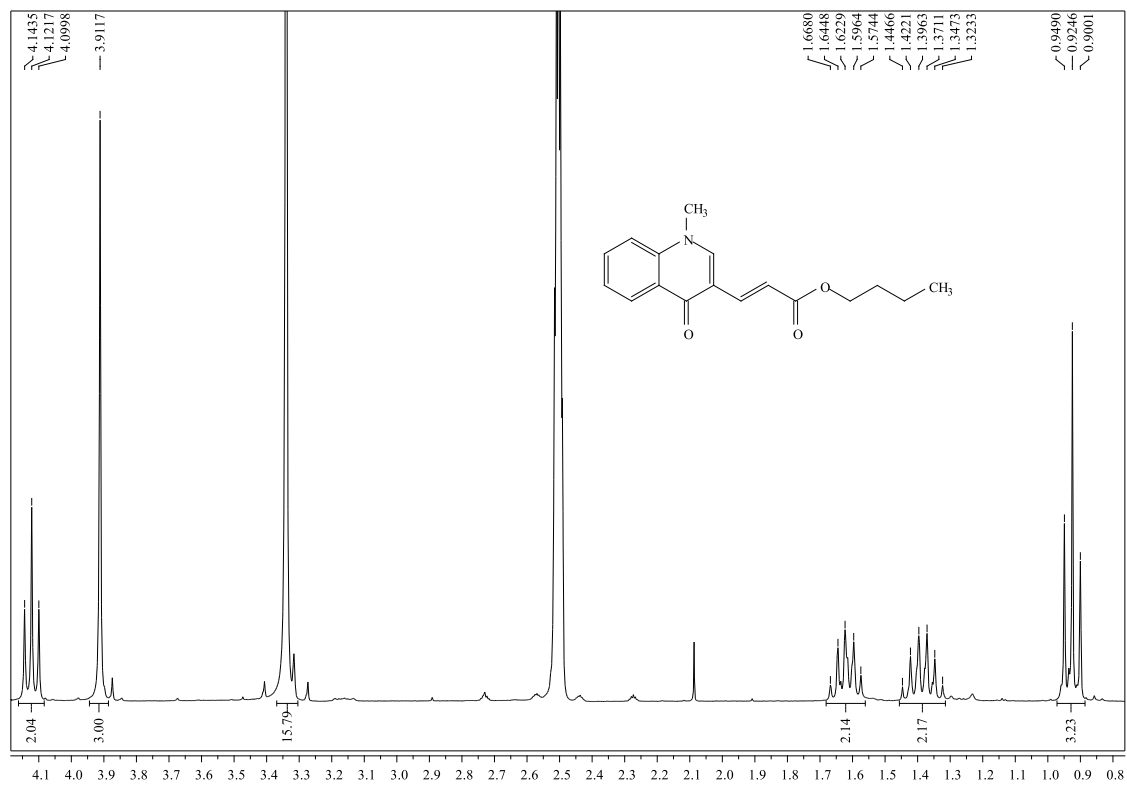


Figura A99. Expansão do espectro de RMN de ¹H do (E)-3-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)acrilato de butilo (57) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

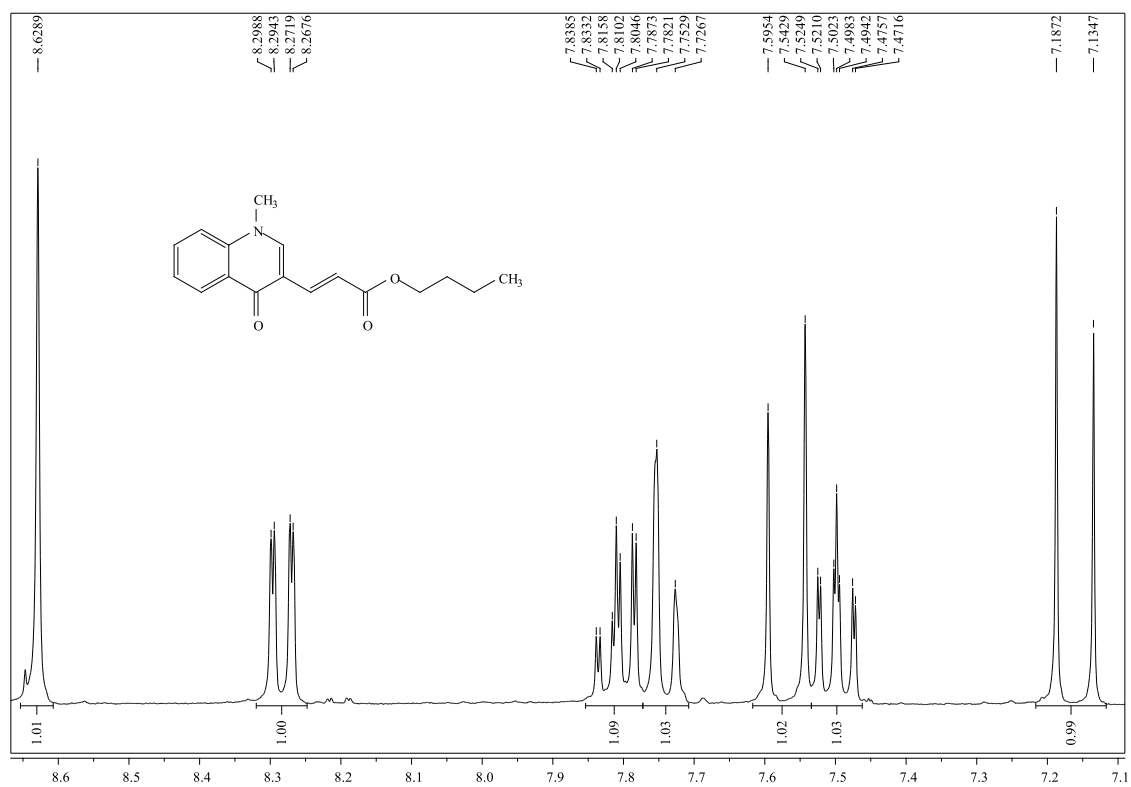


Figura A100. Expansão do espectro de RMN de ¹H do (*E*)-3-(1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)acrilato de butilo (**57**) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

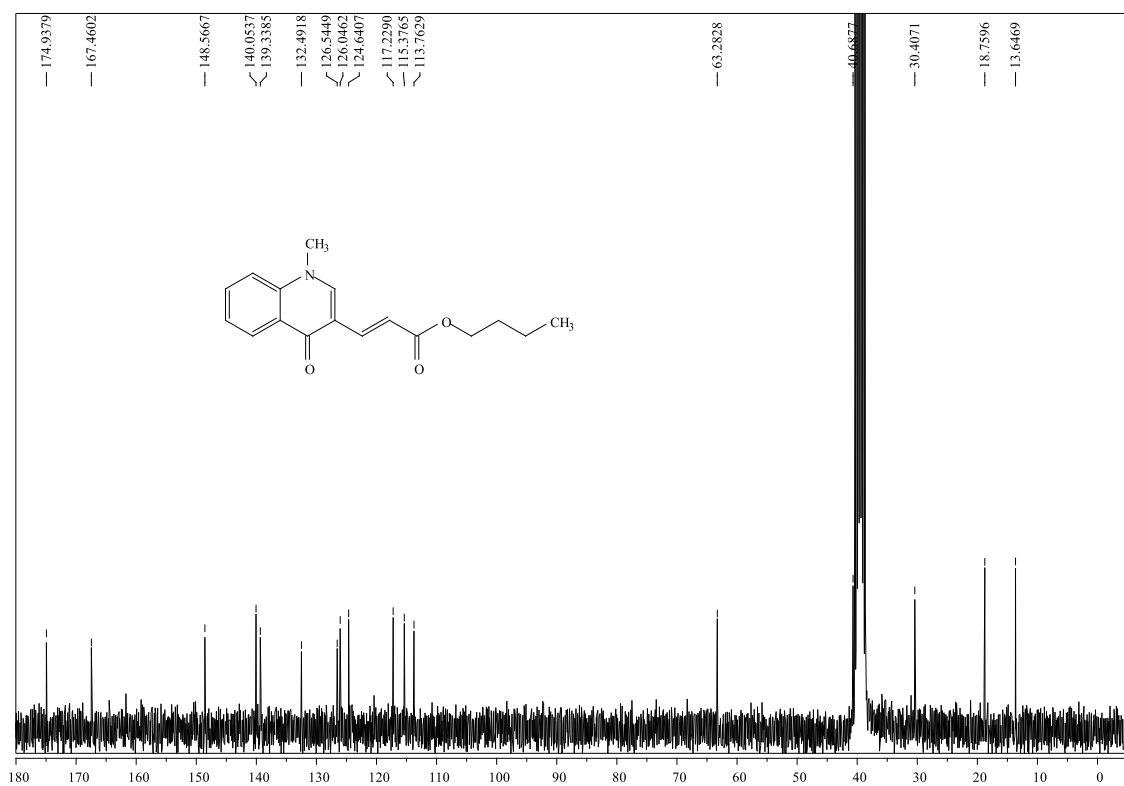


Figura A101. Espectro de RMN de ¹³C do (*E*)-3-(1-metil-4-oxo-1,4-di-hidroquinolin-3-il)acrilato de butilo (**57**) (75,47 MHz; DMSO-d₆).

Mistura de (*E*)- e (*Z*)-3-[2-(4-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (53d)

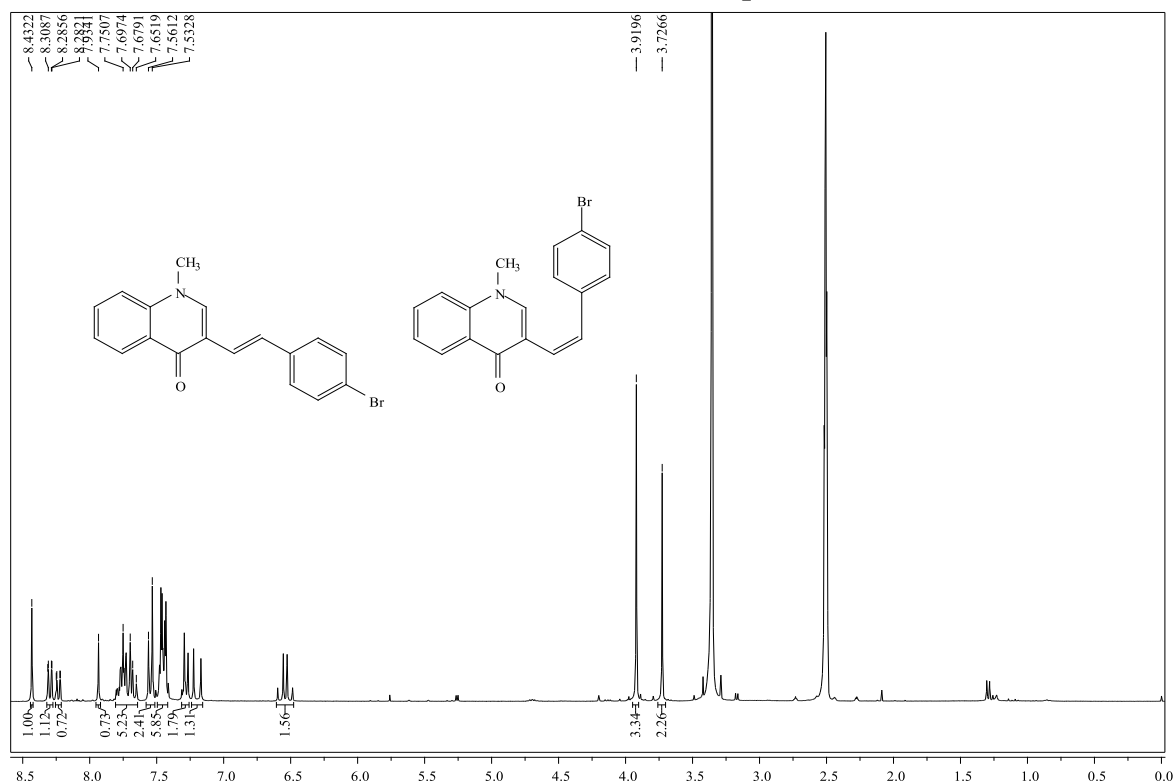


Figura A102. Espectro de RMN de ^1H de uma mistura de (*E*)- e (*Z*)- 3-[2-(4-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53d**) (300,13 MHz; DMSO- d_6).

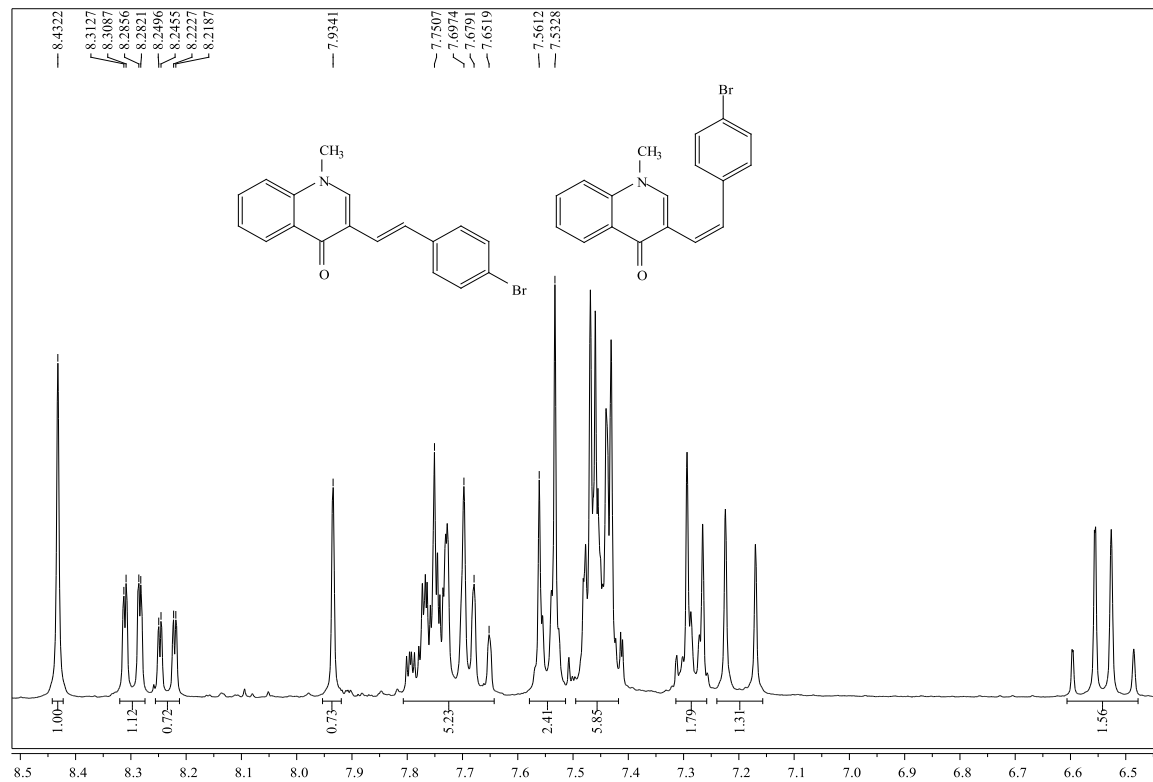


Figura A103. Expansão do espectro de RMN de ^1H (*E*)- e (*Z*)- 3-[2-(4-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53d**) (300,13 MHz; DMSO- d_6).

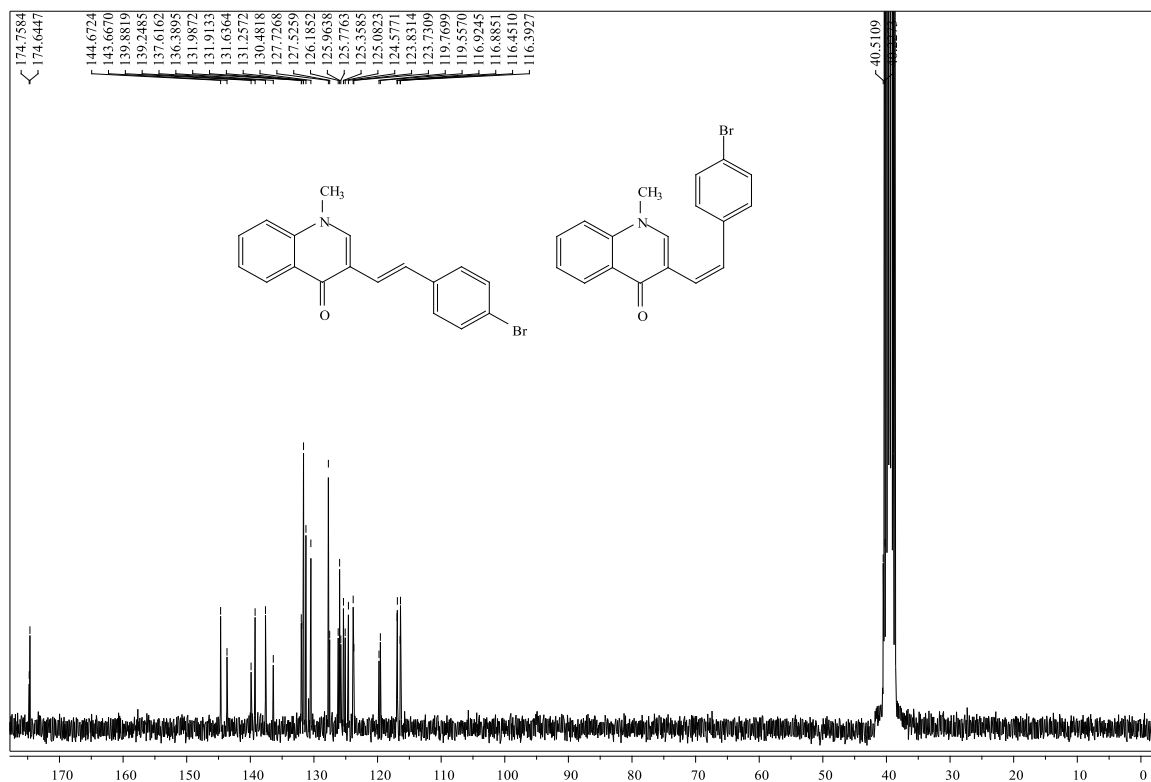


Figura A104. Espetro de RMN de ^{13}C da mistura de (*E*)- e (*Z*)- 3-[2-(4-bromofenil)vinil]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**53d**) (75,47 MHz; DMSO- d_6)

Efeito da luz na isomerização (*E*)→(*Z*) do composto **53d**

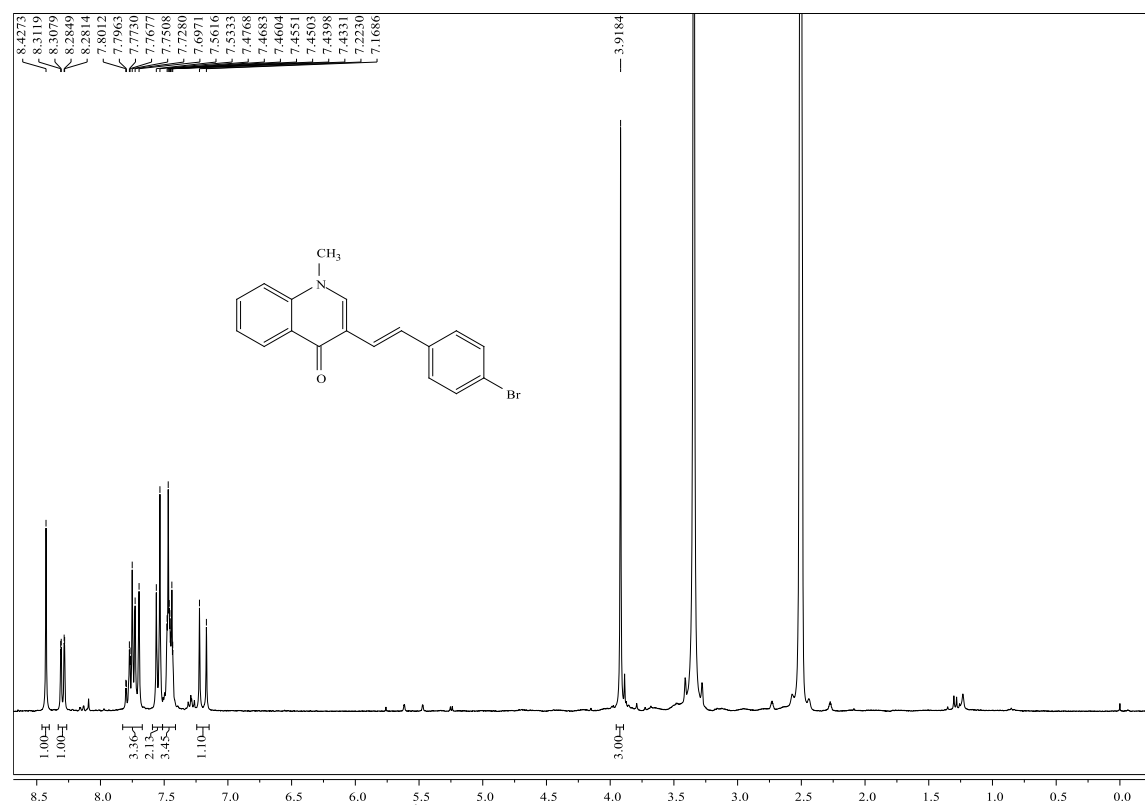


Figura A105. Espectro de RMN de ^1H do composto **53d** (300,13 MHz; DMSO- d_6) para $t_0 = 0$ h

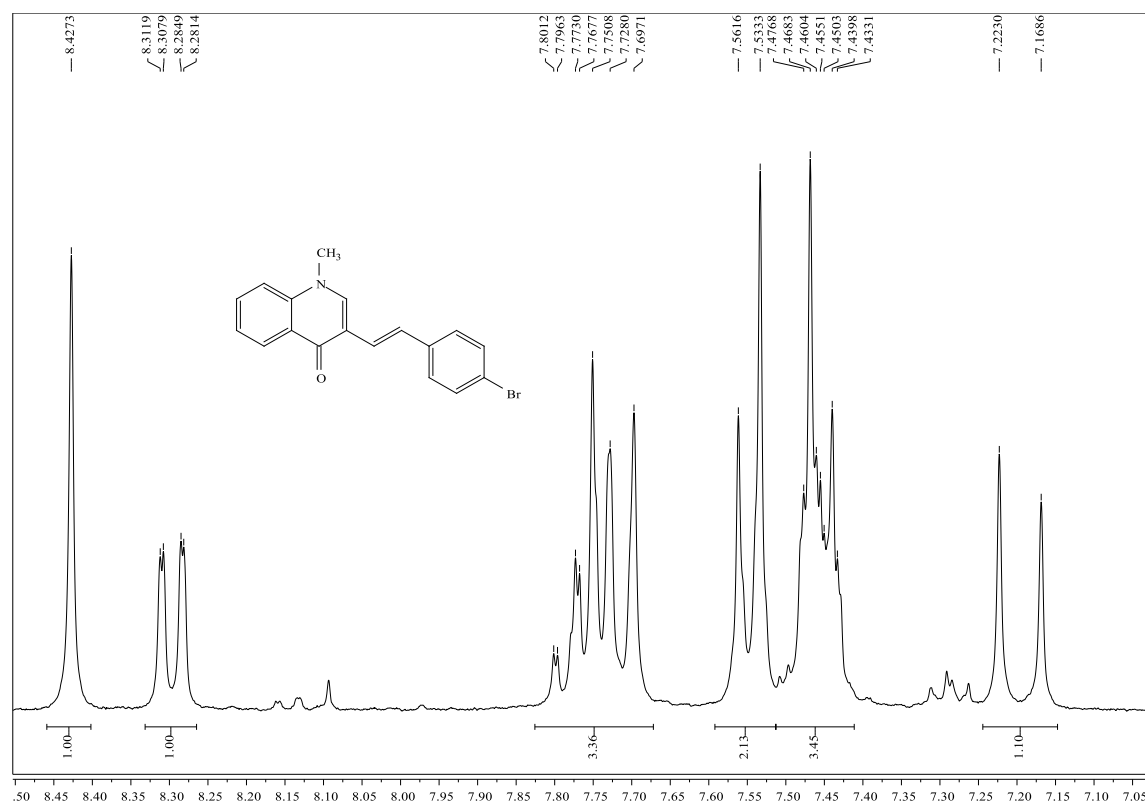


Figura A106. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **53d** (300,13 MHz; DMSO- d_6) para $t_0 = 0$ h.

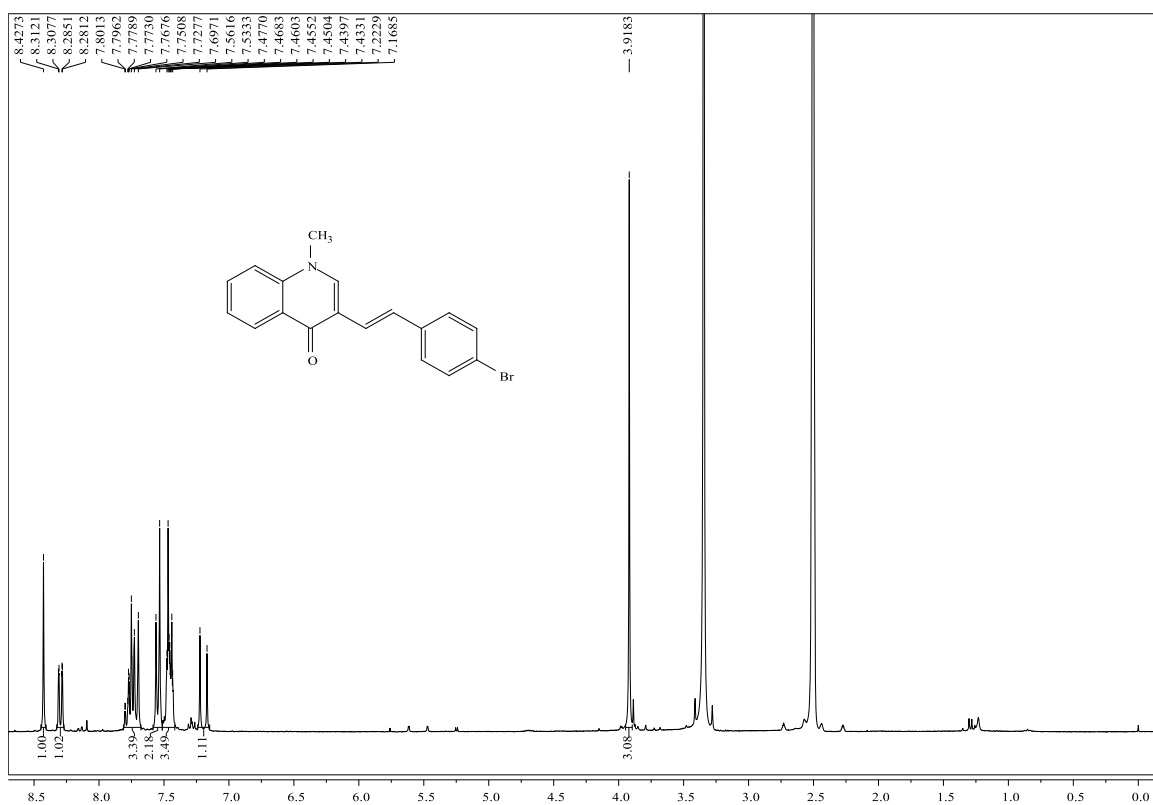


Figura A107. Espetro de RMN de ¹H do composto **53d** (300,13 MHz; DMSO-d₆) para t₁ = 24 h (amostra protegida da luz).

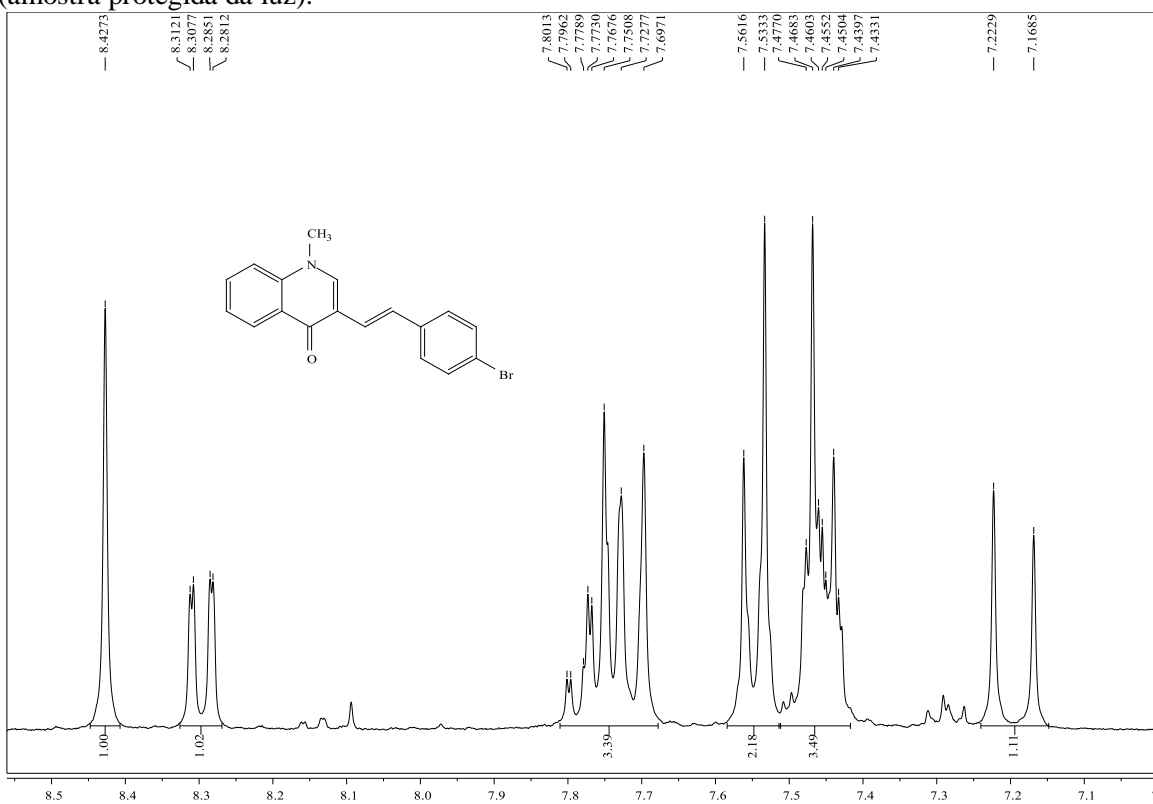


Figura A108. Expansão do espectro de RMN de ¹H do composto **53d** (300,13 MHz; DMSO-d₆) para t₁ = 24 h (amostra protegida da luz).

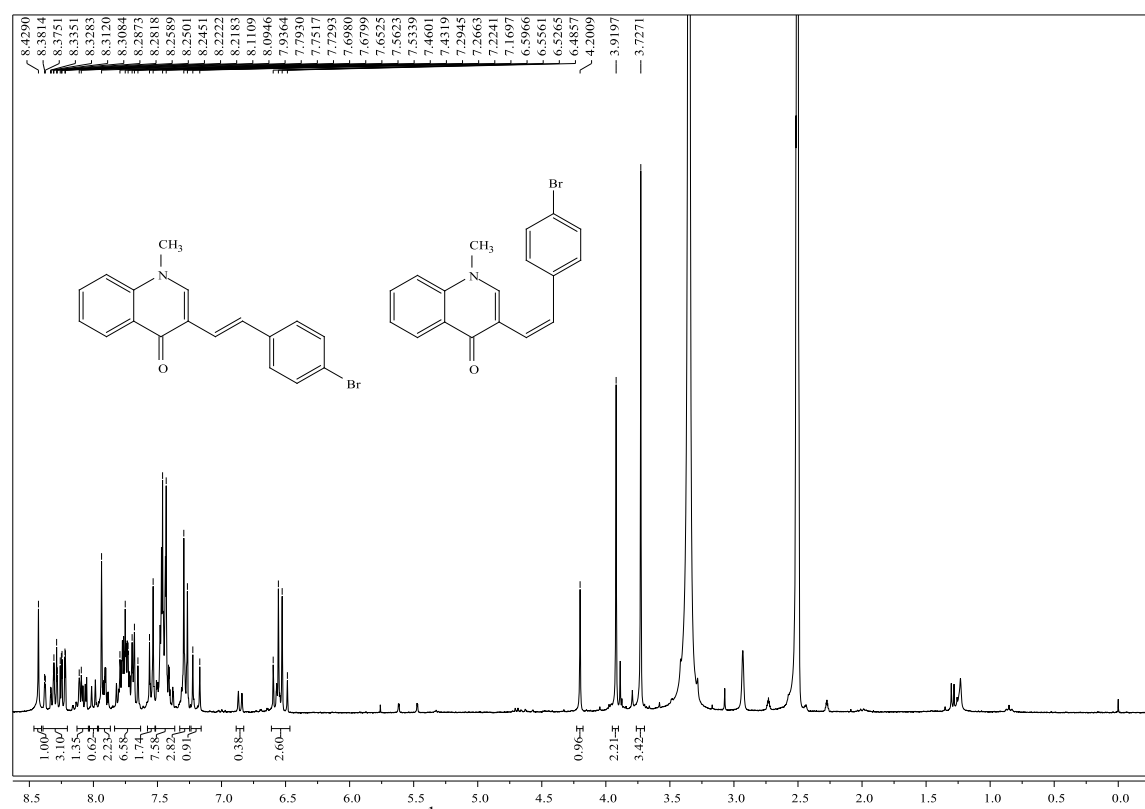


Figura A109. Espectro de RMN de ^1H do composto **53d** (300,13 MHz; DMSO-d₆) para $t_1 = 24$ h (amostra exposta à luz).

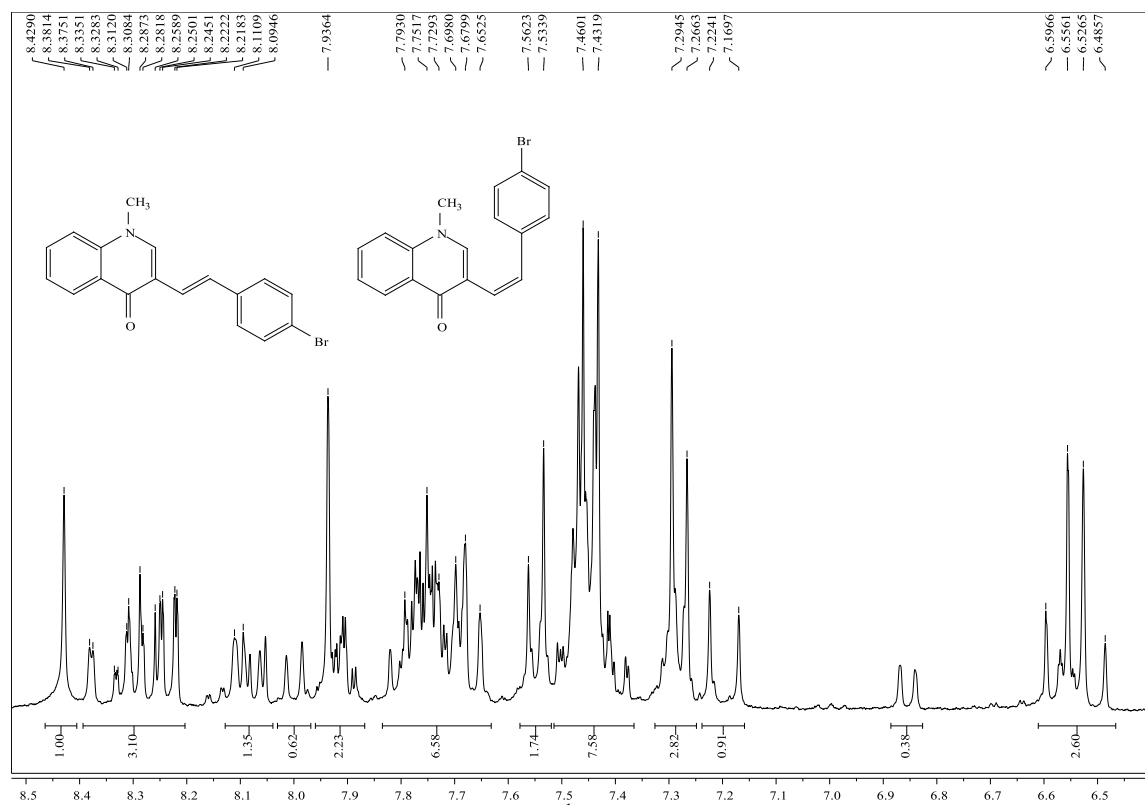


Figura A110. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **53d** (300,13 MHz; DMSO-d₆) para $t_1 = 24$ h (amostra exposta à luz).

4-(1*H*-imidazol-2-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64a)

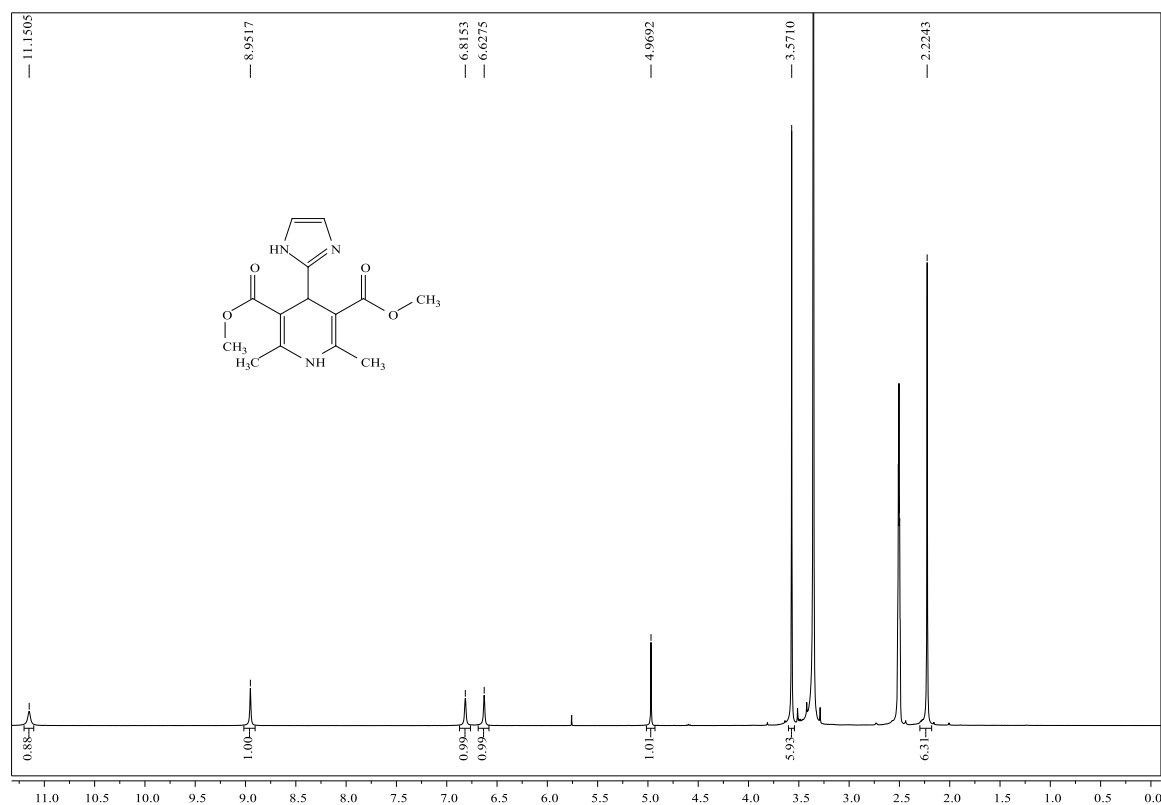


Figura A111. Espetro de RMN de ¹H do 4-(1*H*-imidazol-2-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**64a**) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

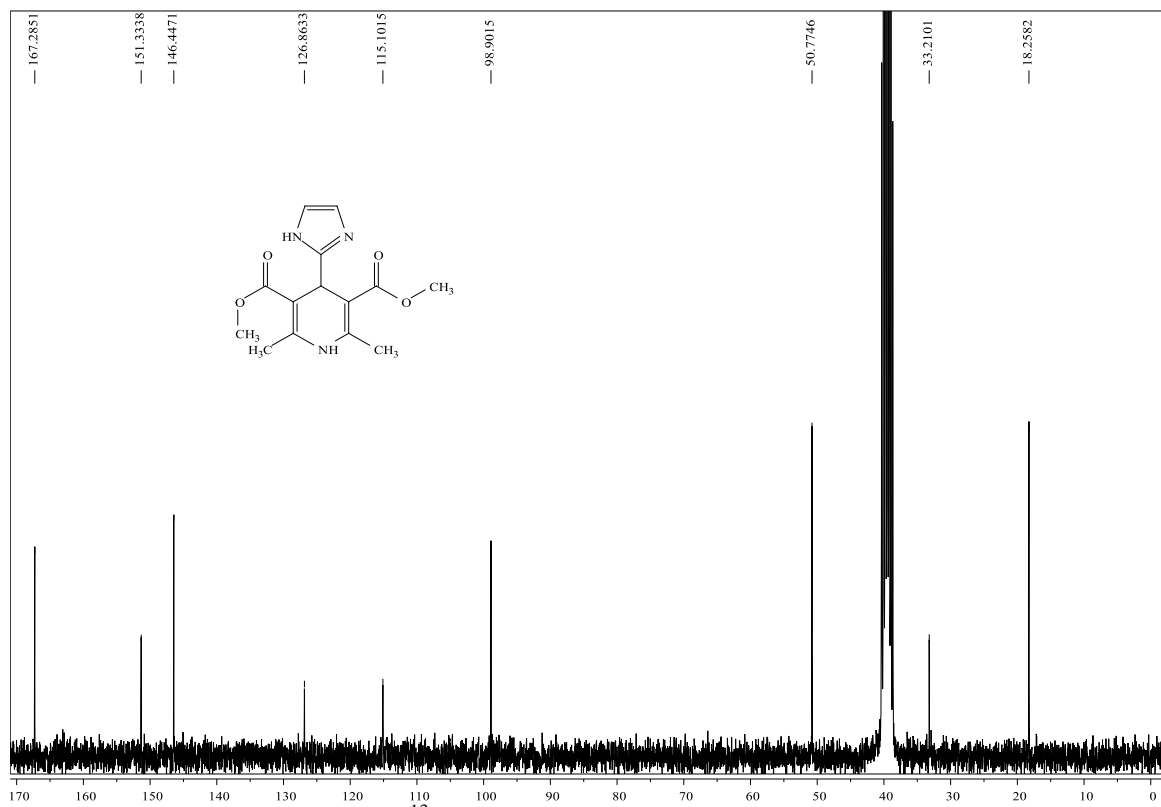


Figura A112. Espetro de RMN de ¹³C do 4-(1*H*-imidazol-2-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**64a**) (75,47 MHz; DMSO-d₆).

2,6-dimetil-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64b)

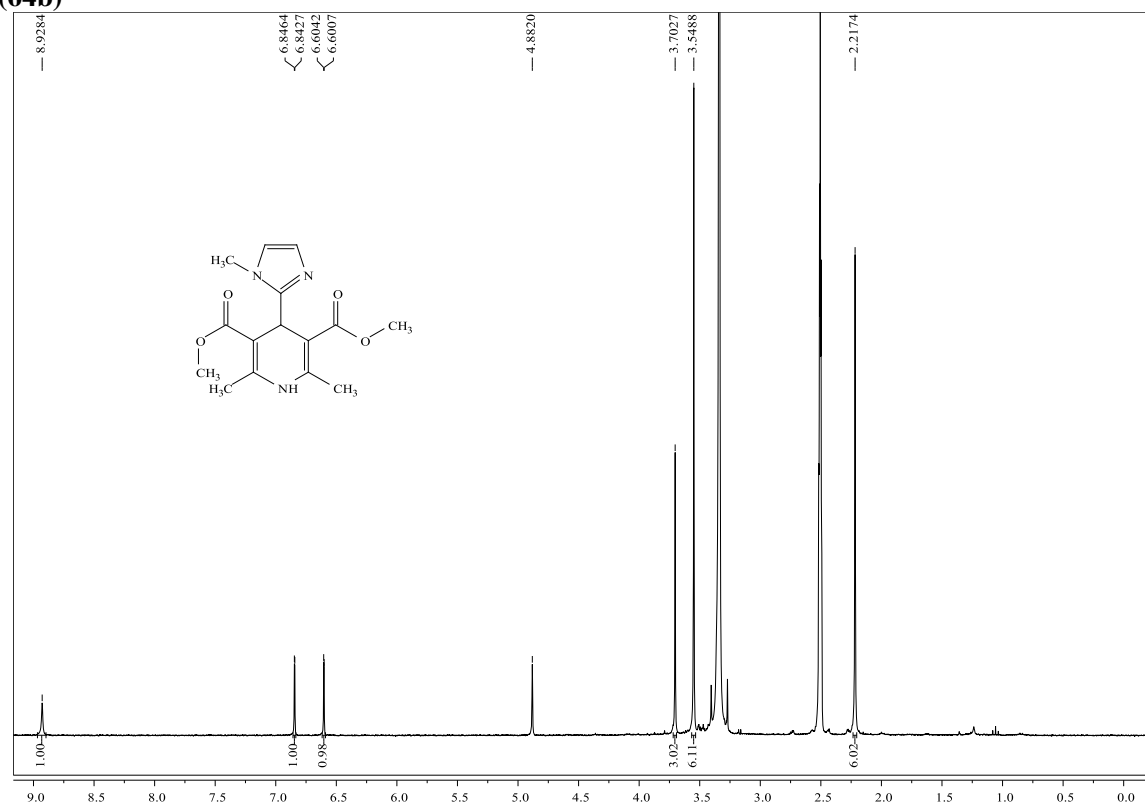


Figura A113. Espectro de RMN de ^1H do 2,6-dimetil-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**64b**) (300,13 MHz; DMSO- d_6)

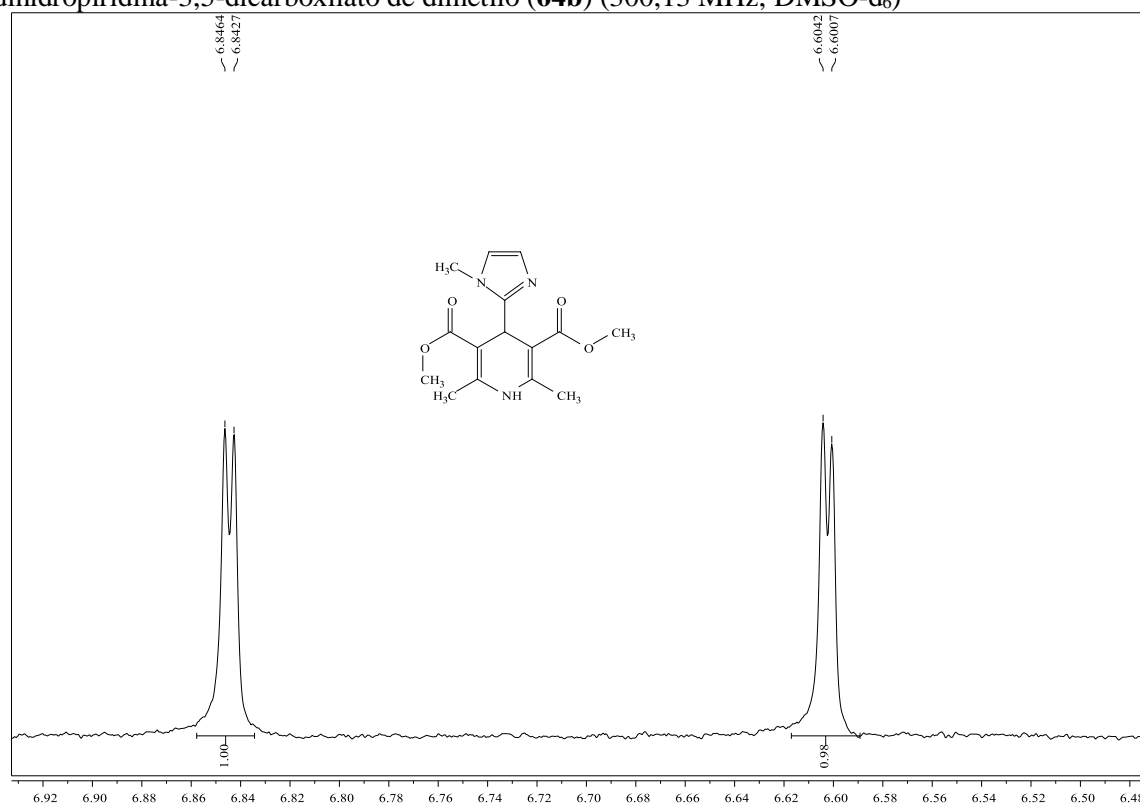


Figura A114. Expansão do espectro de RMN de ^1H do 2,6-dimetil-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**64b**) (300,13 MHz; DMSO- d_6).

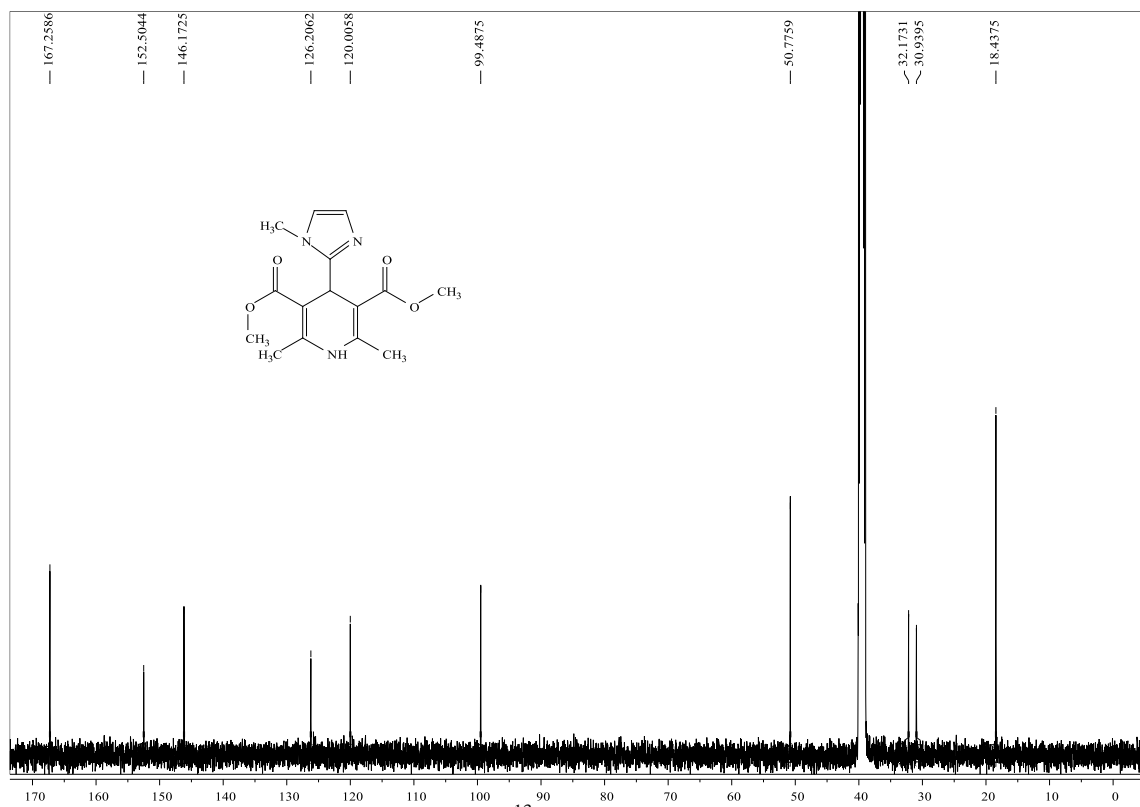


Figura A115. Espetro de RMN de ^{13}C do 2,6-dimetil-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**64b**) (75,47 MHz, DMSO- d_6).

2,6-dimetil-4-[4(5)-metil-1*H*-imidazol-5(4)-il]-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64c**)**

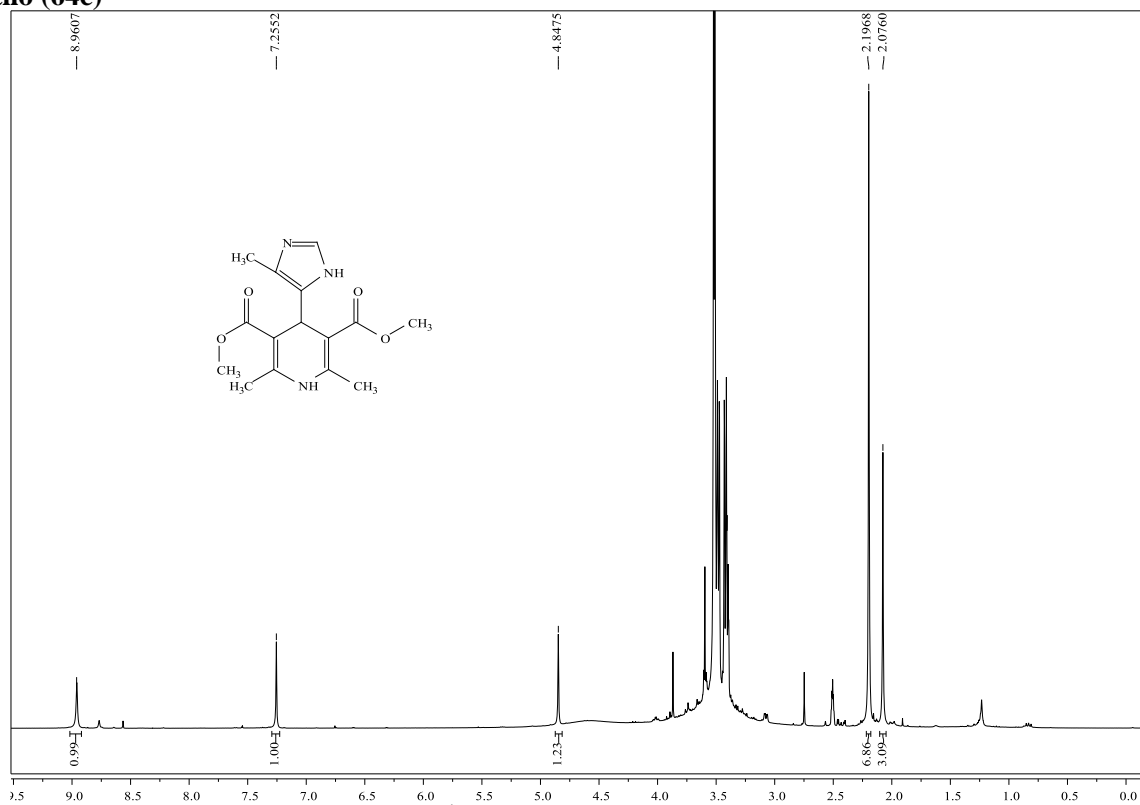


Figura A116. Espetro de RMN de ^1H do 2,6-dimetil-4-[4(5)-metil-1*H*-imidazol-5(4)-il]-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**64c**) (300,13 MHz; DMSO- d_6).

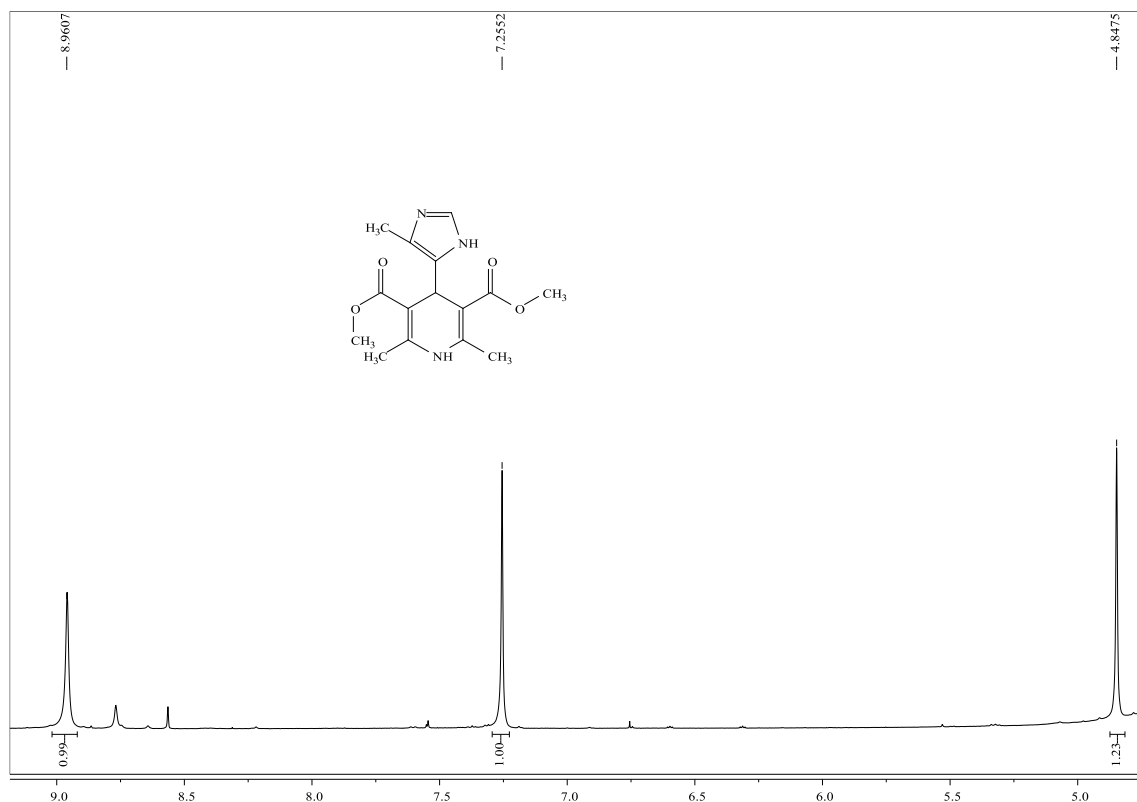


Figura A117. Expansão do espectro de RMN de ^1H do 2,6-dimetil-4-[4(5)-metil-1*H*-imidazol-5(4)-il]-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**64c**) (300,13 MHz; DMSO- d_6).

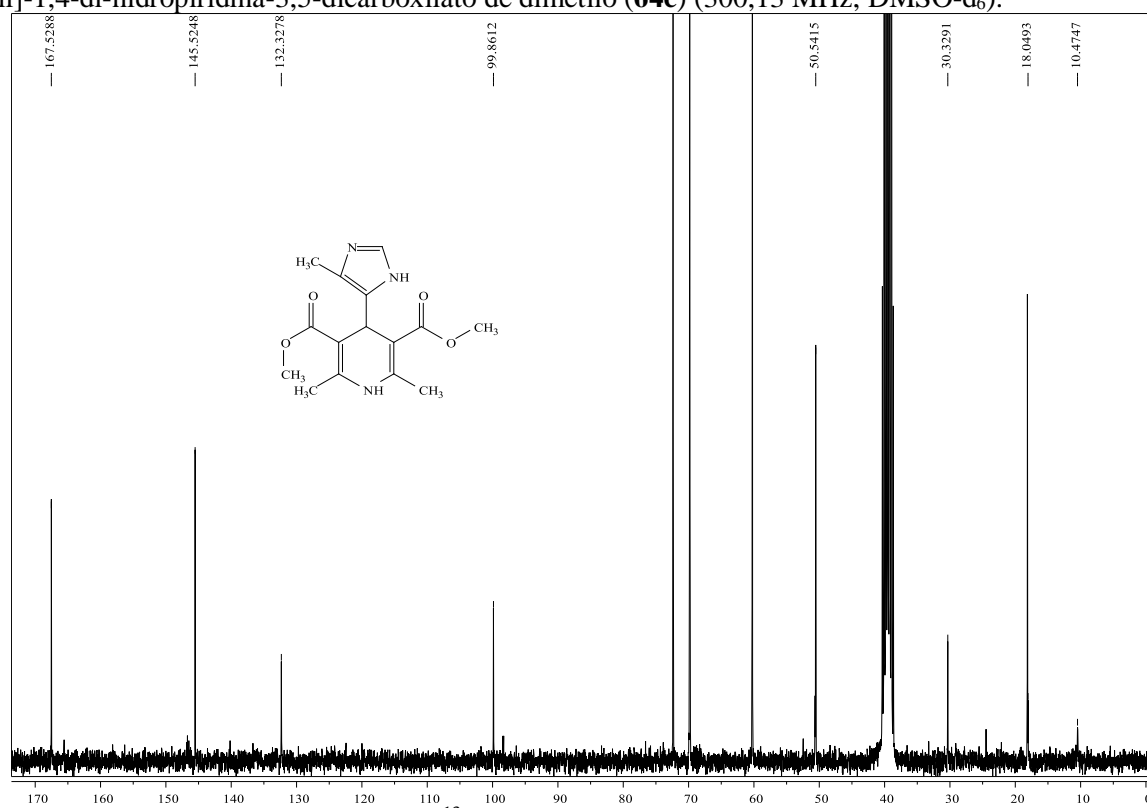


Figura A118. Espectro de RMN de ^{13}C do 2,6-dimetil-4-[4(5)-metil-1*H*-imidazol-5(4)-il]-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**64c**) (75,47 MHz; DMSO- d_6).

4-(1*H*-imidazol-4-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (64d)

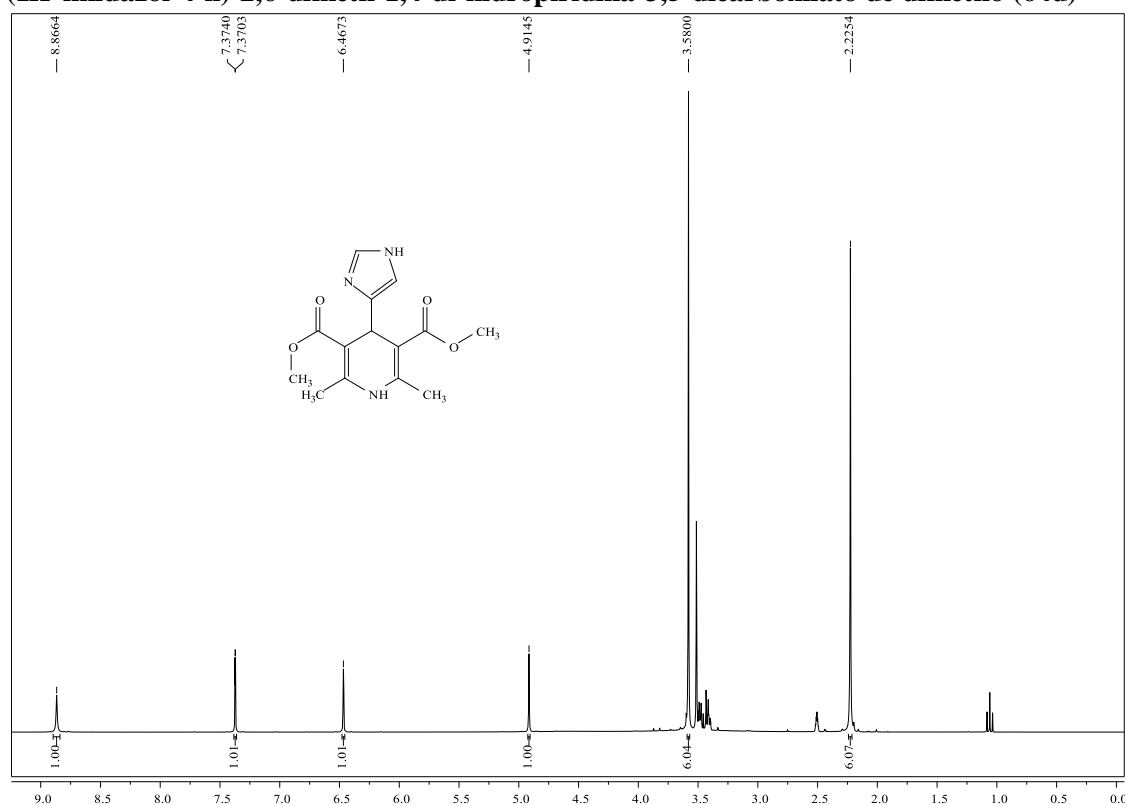


Figura A119. Espectro de RMN de ¹H do 4-(1*H*-imidazol-4-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**64d**) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

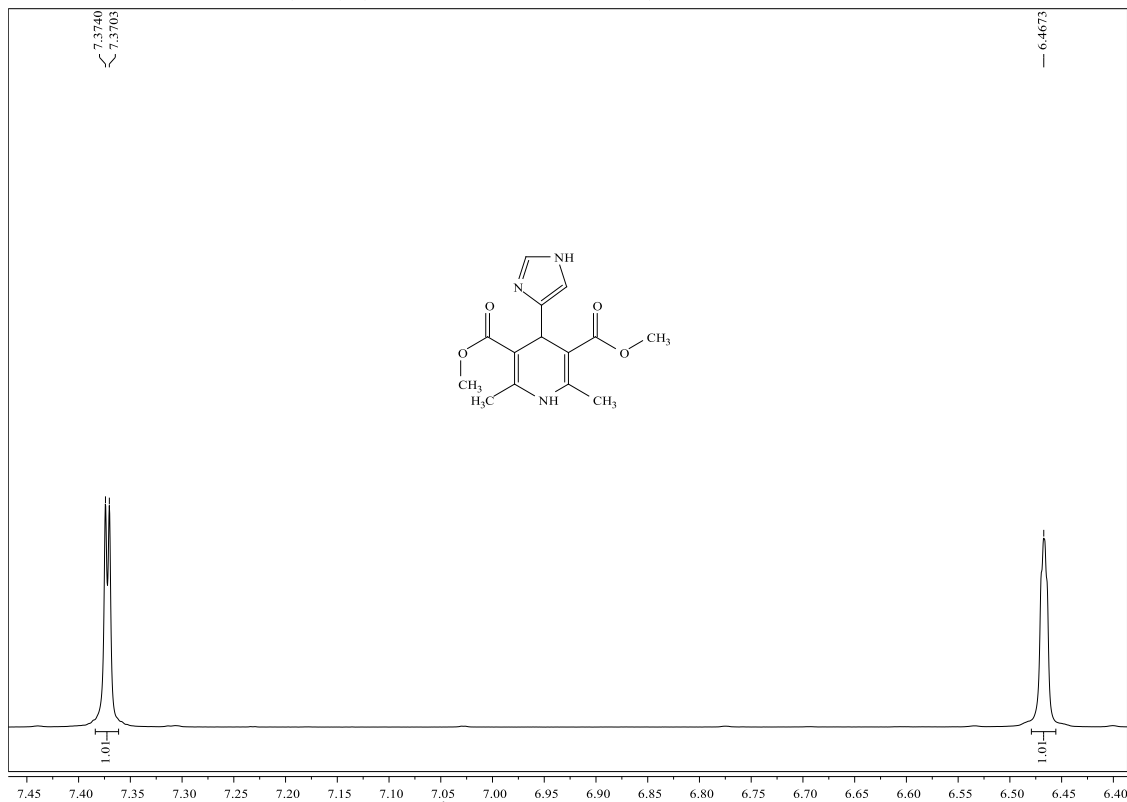


Figura A120. Expansão de RMN de ¹H do 4-(1*H*-imidazol-4-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**64d**) (300,13 MHz; DMSO-d₆).

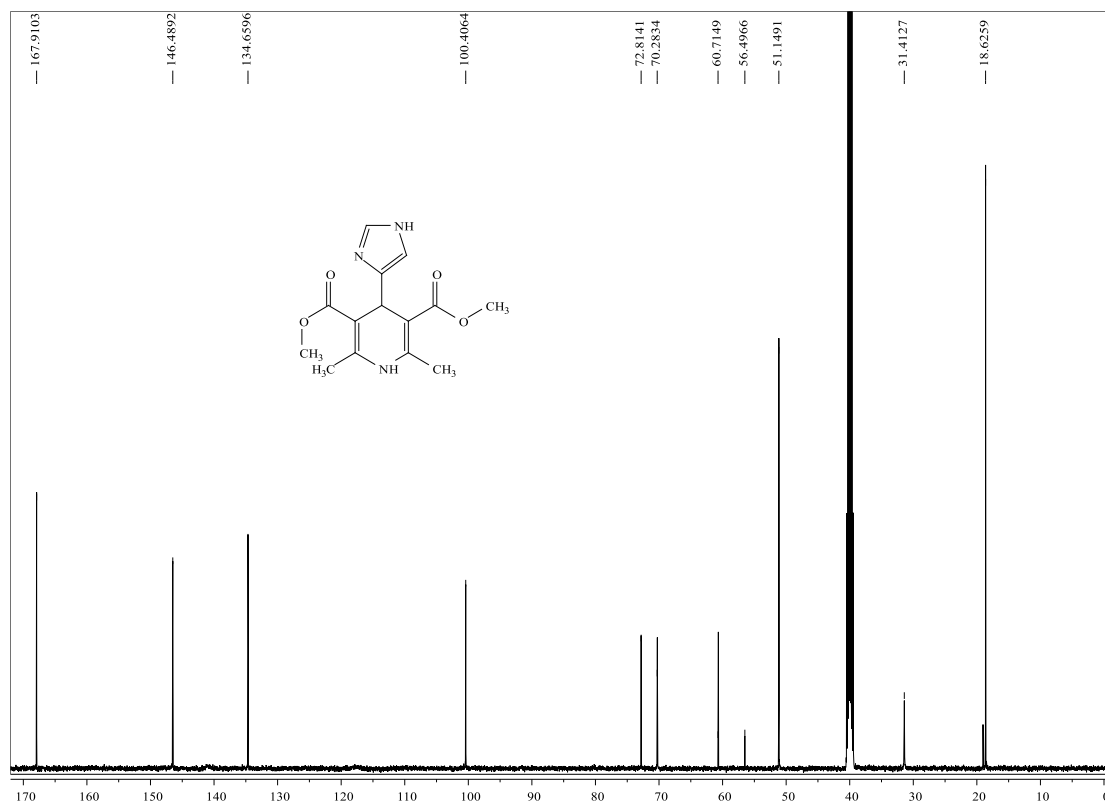


Figura A121. Espetro de RMN de ^{13}C do 4-(1H-imidazol-4-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**64d**) (75,47 MHz; DMSO- d_6).

(*E,E*)-3-cinamoil2-(fenilvinil)-4H-cromen-4-ona (86a)

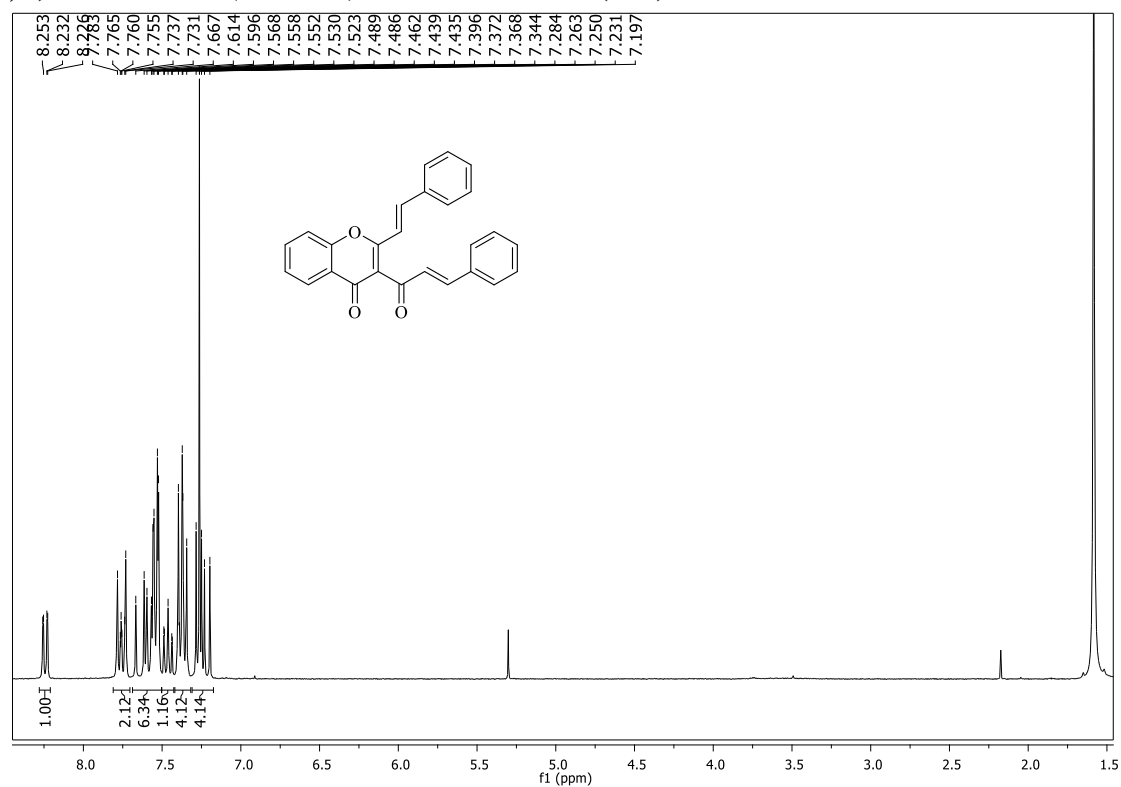


Figura A122. Espetro de RMN de ^1H da (*E,E*)-3-cinamoil2-(fenilvinil)-4H-cromen-4-ona (**86a**) (300,13 MHz; CDCl_3).

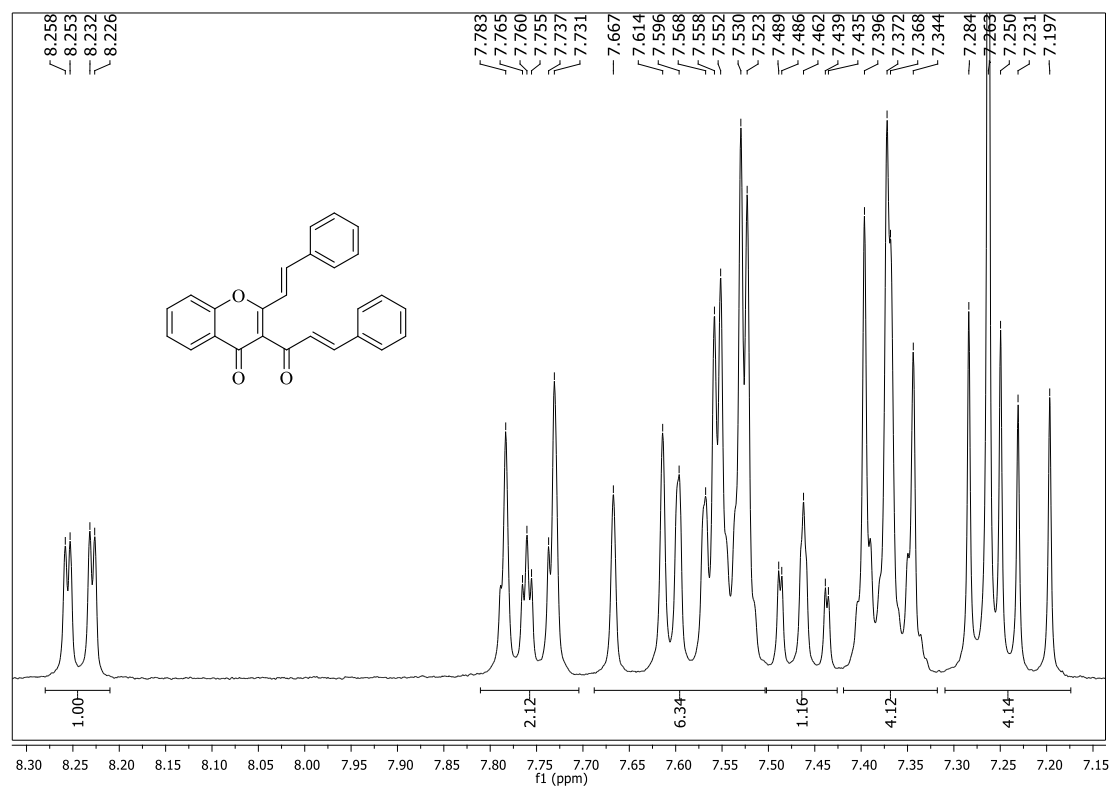


Figura A123. Expansão de RMN de ¹H da (*E,E*)-3-cinamoil-2-(fenilvinil)-4*H*-cromen-4-ona (**86a**) (300,13 MHz; CDCl₃).